MECHANIKARDIOGRAPHISCHE BESTIMMUNG GLYKOSIDBEDINGTER ÄNDERUNGEN DER KONTRAKTILITÄT

GEORG LOHMÖLLER

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0019

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

MECHANOKARDIOGRAPHISCHE BESTIMMUNG GLYKOSIDBEDINGTER ÄNDERUNGEN DER KONTRAKTILITÄT

Untersuchungen über den Einfluß von Peruvosid auf das Herz des Gesunden in Ruhe.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg Lohmöller
aus Emstek

MÜNCHEN 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr.med.H.Lydtin
	Prof.Dr.med.W.Seitz
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med.H.Jahrmärker
Dekan:	Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 1972

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. Problemstellung

2. Einleitung
   2.1. Meßgrößen der "Kontraktilität"
   2.2. Herzglykoside
   2.3. Pharmakologie des Peruvosid
   2.4. Ballistokardiographie

3. Experimentelle Voruntersuchungen zur Methodik
   3.1. Ballistokardiographiesystem
   3.2. Registriersystem

4. Methodik
   4.1.-5. Durchführung der Versuche
   4.6. Auswertung der Versuche

5. Ergebnisse
   5.1. Herzfrequenz
   5.2. Blutdruck
   5.3. Frühsystolische Auswurfgeschwindigkeit
   5.4.-5. Systolische Zeitintervalle
   5.6. EKG-Veränderungen
   5.7. Wirkungszeitablauf
   5.8. Dosis-Wirkungs-Beziehung
   5.9. Orale Resorption
   5.10. Vergleich mit Lanatosid C
   5.11 Korrelationen einzelner Meßgrößen
   5.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

6. Diskussion der Ergebnisse

Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Lebenslauf

1. PROBLEMSTELLUNG

Wirkungsspektrum und Kinetik von Herzglykosiden sind je nach Tierart verschieden, tierexperimentell gewonnene Daten können nur mit einem unzulässig großen Fehler auf den Menschen übertragen werden (47,142,165). Damit kommt der klinischen Pharmakologie der entscheidende Platz in der Prüfung neuer Herzglykoside zu. Eine quantitative Bestimmung der wesentlichen Wirkung ist notwendig, um neben der Feststellung des Wirkungsspektrums und einer Dosiswirkungsbeziehung ausreichend genaue Angaben auch über kinetisches Verhalten (z.B. Resorptionsquote und -geschwindigkeit, Abklingquote) zu erhalten.

Die für die therapeutische Anwendung wichtigen kinetischen Daten können nur teilweise mit pharmakokinetischen Methoden erhalten werden. So ist die Abklingquote der Primärwirkung am Herzen weder aus dem Blutspiegelabfall noch aus der Summenausscheidung zu ermitteln, bestenfalls aus der Konzentration am Wirkort oder in einem Kompartiment, das für den Wirkort repräsentativ ist. Bis dahin scheint noch ein weiter Weg zu sein.

Dem so begründeten Vorrang der klinischen Pharmakologie in der Glykosidprüfung steht eine sehr mangelhafte Methodenlehre gegenüber. Es besteht keine Einigkeit darüber, an welchem Untersuchungsgut welche Glykosidpartialwirkungen mit welchen Methoden am zweckmäßigsten zu messen sind.

1. Untersuchungsgut: Therapeutische Wirkungen sind zunächst nur an herzinsuffizienten Patienten zu erwarten (181). Der Zeitablauf der wesentlichen primären Glykosidwirkung (Kontraktilitätssteigerung) ist bei dekompensierten Patienten nicht direkt meßbar, da der therapeutische Effekt (Ödemausschwemmung, Frequenzverlangsamung) in jedem Fall auch eine Summationswirkung (Integral der Wirkung über die Zeit) ist; das bedeutet: wenn die Primärwirkungen abgeklungen sind, ist der Patient immer noch in einem besseren Zustand als vor der Behandlung; auch die Redekompensation ist in gewisser Weise ein Summationseffekt. Aus diesem Grunde und aufgrund der therapieunabhängigen Inkonstanz der Symptomatik ist eine wiederholte Untersuchung unter gleichen Bedingungen am herzinsuffizienten Patienten kaum möglich. Weiterhin sind die am herzinsuffizienten Patienten am leichtesten meßbaren Parameter

(Leistungssteigerung, Frequenzverlangsamung, Gewichtsabnahme) nicht primäre Wirkung, sondern sekundäre Folgen der Kontraktilitätssteigerung.

Wir führten deshalb unsere Untersuchungen an gesunden jungen männlichen Versuchspersonen durch, obwohl hier eher physiologische Gegenregulationen auf die Kontraktilitätssteigerung zu erwarten sind.

2. Glykosidpartialwirkungen: Glykoside wirken am Herzen positiv inotrop, negativ dromotrop und negativ chronotrop. Solange nicht feststeht, daß das Verhältnis dieser Primärwirkungen für verschiedene Herzglykoside gleich ist (gleiches Wirkungsspektrum), darf von einer Partialwirkung nicht auf eine andere geschlossen werden; so darf eine - durch die negativ dromotrope Wirkung zumindest mitbedingte - Frequenzverlangsamung bei tachycarder Flimmerarrhythmie nicht als Maß der positiv inotropen Wirkungsstärke herangezogen werden. Gleiches gilt für PQ-Verlängerung, Frequenzverlangsamung und EKG-Veränderungen. Diese Parameter dürfen nur verwendet werden, wenn vom gleichen Glykosid die Wirkung verschiedener Dosierungen oder verschiedener Applikationsweisen geprüft werden soll.

3. Methode: Zur Bestimmung der glykosidbedingten Kontraktilitätssteigerung kommen nur Meßgrößen in Frage, die direkt mit der Kontraktilität korreliert sind. Im ersten Teil der Einleitungwerden die am Menschen anwendbaren Parameter der Kontraktilität von den am isolierten Präparat verwendeten Parametern abgeleitet. Es wird diskutiert, inwieweit andere Partialfunktionen des Herzens (Auswurfleistung, preload, afterload, Herzfrequenz) durch eine Kontraktilitätsänderung gegenregulatorisch verändert werden und inwieweit umgekehrt eine Änderung dieser Partialfunktionen zu einer Änderung der Kontraktilität führt. Die Abhängigkeit von physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Einflüssen wird dargestellt.

Für unsere Untersuchungen kommen weiterhin nur Methoden in Frage, die unter konstanten physiologischen Bedingungen durchführbar sind, Messungen in kurzen Zeitabständen und mehrfache Untersuchungen an der gleichen Versuchsperson erlauben. Diese Bedingungen werden mit der mechanokardiographischen Bestimmung systolischer Zeitintervalle erfüllt.

Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit und meßtechnische Fehler sind zu prüfen.

Da ein Ballistokardiographie-System zur Verfügung stand, sollte festgestellt werden, ob mit dieser Methode Kontraktilitätsänderungen hinreichend genau meßbar sind. Die physikalischen Grundlagen der ultraniederfrequenten Ballistokardiographie werden dargestellt. Für das verwendete System werden mögliche Amplituden- und Phasenverzerrungen anhand experimenteller Voruntersuchungen schrittweise analysiert und, soweit möglich, quantitativ erfaßt. Der bisherige Einsatz der Ballistokardiographie in der Prüfung herzwirksamer Substanzen wird dargestellt.

Im dritten Abschnitt der Einleitung werden nach einer Beschreibung allgemeiner Glykosidwirkungen die bisherigen Untersuchungsergebnisse über Peruvosid kritisch dargestellt. Von den bisher bekannten Glykosidpräparaten haben solche mit einer hohen Resorptionsquote eine niedrige Abklingquote (Digitoxin, Digoxin). Präparate mit hoher Resorptionsquote und höherer Abklingquote würden eine echte Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten bedeuten. Nach tierexperimentellen und ersten klinischen Untersuchungen könnte Peruvosid hier eine Lücke füllen.

Ziel dieser Studie sind

1.ein qualitativer Wirkungsnachweis von Peruvosid am Gesunden,
2.ein Vergleich mit der Wirkung von Lanatosid C unter vergleichbaren Bedingungen anhand der Daten von SCHNELLE (173),
3.die Darstellung einer Dosiswirkungsbeziehung und
4.die Bestimmung der oralen Resorptionsquote von Peruvosid.

2. EINLEITUNG

2.1. MESSGRÖSSEN DER " KONTRAKTILITÄT "

2.1.1. DER BEGRIFF DER " KONTRAKTILITÄT "

Kontraktilität ist die Grundeigenschaft von Muskelgewebe, sich gegen Widerstand zu verkürzen. Sie ist meßbar als entwickelte Spannung (bei Verhinderung einer Längenänderung: isometrische Kontraktion) oder als entwickelte Verkürzung (bei gleichbleibender Spannung: isotonische Kontraktion) oder als Kombination beider Komponenten (auxotonische Kontraktion). Der physiologische Kontraktionsablauf ist immer aus beiden Komponenten zusammengesetzt, dabei kommen bestenfalls kurzzeitig eine rein isometrische Anspannung (auf den Muskel als Ganzes bezogen) und danach eine rein isotonische Verkürzung vor. Bei einer Kontraktilitätssteigerung werden nicht nur entwickelte Spannung und/oder Verkürzung größer, sondern auch die Geschwindigkeit dieser Änderungen nimmt zu.

Wenden wir diesen Kontraktilitätsbegriff auf das Herz als Hohlmuskel an, dann können wir - allerdings mit einem systemischen Fehler - die Begriffe isometrisch durch isovolumetrisch, isoton durch isobar, Spannung durch (systolisch entwickelten) Druck und Verkürzung durch Volumenverkleinerung (oder Schlagvolumen) ersetzen. Als Meßgrößen der Kontraktilität am menschlichen Herzen in situ sind systolisch entwickelter Druck bzw. Schlagvolumen ungeeignete Maße für die Kontraktilität, da sie ganz wesentlich vom Aortendruck (und damit vom peripheren Gesamtwiderstand) bzw. der Auswurfdauer (und damit von der Herzfrequenz) abhängig sind. Aus diesem Grunde werden als basale Kontraktilitätsparameter Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt und Auswurfgeschwindigkeit dV/dt, oder ihre Maximalwerte dp/dt_{max} und dV/dt_{max} angesehen (166).

Diese " Kontraktilität im weiteren Sinne " oder der " momentane Funktionszustand des Herzens ", im Englischen " ventricular performance " ist nach den Frank-Starling'schen Herzgesetzen in entscheidender Weise von der diastolischen Füllung des Herzens abhängig. Diese Beziehung kann durch ventrikuläre Funktionskurven beschrieben werden. Jetzt kann der Kontraktilitätsbegriff enger gefaßt und jeder Zustand der Kontraktilität durch eine bestimmte ventrikuläre Funktionskurve dagestellt werden.

Von Kontraktilitätsänderungen im engeren Sinne darf nur noch bei einer Verschiebung der ventrikulären Funktionskurve gesprochen werden.

In der vorliegenden Arbeit geht es um pharmakologisch bedingte Kontraktilitätsänderungen. Bei einer pharmakologisch induzierten Verschiebung der ventrikulären Funktionskurve darf nicht direkt auf eine Kontraktilitätswirkung der Substanz geschlossen werden, denn diese kann sekundär zu einer anderen Primärwirkung, z.B. auf die Herzfrequenz sein. Grundsätzlich führt eine Änderung jeder Funktion der Herzaktion und des peripheren Gesamtwiderstandes zu einer Verschiebung der ventrikulären Funktionskurve. Die Suche nach Meßgrößen, die von diesen - in diesem Zusammenhang als unspezifisch zu wertenden - Funktionen unabhängig sind, ist noch nicht abgeschlossen; es sei hier nur an die Ansätze von SONNENBLICK et al. (188) und KRAYENBÜHL (102) erinnert.

Im ersten Abschnitt der Einleitung soll versucht werden, die Abhängigkeit der einzelnen Parameter der Herzaktion von physiologischen und pharmakologischen Einflüssen und ihren Zusammenhang mit dem Kontraktilitätsbegriff anhand der Literatur darzustellen. Die Methoden zur Messung dieser Parameter werden kritisch dargestellt. Zunächst werden die Grundfunktionen Herzzeitvolumen und arterieller Druck, dann die indirekt meßbaren - insbesondere zeitlichen - Parameter diskutiert. Die Abhängigkeit der einzelnen Parameter voneinander wird besonders besprochen.

2.1.2. FÖRDERLEISTUNG DES HERZENS

Die wichtigste Aufgabe des Herzens ist die ausreichende Versorgung des Organismus mit sauerstoffreichem Blut, biologisch wichtigster Parameter der Herzfunktion ist entsprechend das

2.1.2.1. HERZZEITVOLUMEN,

das angegeben wird als Herzminutenvolumen (HMV) in ltr/min, oder als Herzindex (CI) in ltr/min/m^2 Körperoberfläche. Es wird mit der Farbstoffverdünnungsmethode nach STEWART und HAMILTON (71,78) oder nach dem FICK'schen Prinzip aus Sauerstoffaufnahme und arterio-venöser Sauerstoffdifferenz bestimmt.

Physiologische und pathologische Änderungen der Herzfunktion mit einem erhöhten HMV zeigen in der Regel auch eine erhöhte Kontraktilität, so körperliche (und psychische) Belastung (22,163,202), Hyperkinetisches Herzsyndrom (114) und Hyperthyreose (3).

Trotz verminderter Kontraktilität ist bei der Herzinsuffizienz das Ruhe-HMV zunächst noch normal, zuerst ist nur das maximale HMV bei Belastung erniedrigt (154,155). Bei schwerstem Grad der Insuffizienz ist das Herz auch unter Einbeziehung aller Kompensationsmechanismen nicht mehr in der Lage, ein ausreichendes Ruhe-HMV zu fördern. Es kommt zum Rückstau vor dem Herzen und zur Bildung von Ödemen. Diese " Herzwassersucht " ist seit W.WITHERING Indikation für eine Digitalistherapie (236). Bei herzinsuffizienten Patienten wird das HMV nach Digitalisierung in der Regel größer, dagegen wird das HMV bei nichtinsuffizienten Menschen nicht erhöht (125,185).

Dies zeigt schon, daß unter pharmakologischen Einflüssen Änderungen von HMV und Kontraktilität nicht gleichgerichtet sein müssen (Glykoside beim Gesunden, Noradrenalin, Vasodilatatoren), aber gleichgerichtet sein können (Adrenalin, Isoprenalin, ß-Rezeptorenblocker). Die Pumpleistung des Herzens ist zu Beurteilung von Kontraktilitätsänderungen nicht geeignet, da sie in keiner direkten fixen Beziehung zu Kontraktilitätsbegriff steht, weiterhin, da sie sehr schnell wieder auf einen physiologischen Wert einreguliert wird und ganz wesentlich vom peripheren Gesamtwiderstand abhängig ist (71,152).

2.1.2.2 SCHLAGVOLUMEN

Das Schlagvolumen (SV) ergibt sich durch Division des HMV durch die Herzfrequenz (HF) und wird angegeben in ml pro Herzschlag oder als Schlagvolumenindex (SVI) in ml pro Herzschlag und pro m^2 in Körperoberfläche.

Eine direkte Messung des SV würde die Bestimmung von Schlag-zu-Schlag-Änderungen ermöglichen. Für klinisch-pharmakologische Untersuchungen liegen keine geeigneten Methoden vor. Die Ermittlung des SV aus Blutdruckamplitude und Herzfrequenz (73,87), die Bestimmung des SV nach BROEMSER und RANKE (28) und die

verschiedenen ballistokardiographischen Methoden (1,83, 93, 133, 201) sind zu ungenau, da sie wesentlich auch vom Verhalten der großen Arterien abhängig sind. Die Analyse intraventrikulärer und intraaortaler Druckkurven (87), die Kälteverdünnungsmethode (117) und elektromagnetische Durchflußregistrierung (56, 127) sind zu eingreifend. Ultraschallaortographie (113,218) und Ganzkörperplethysmographie (87) sind methodisch noch nicht hinreichend gesichert.

Das Schlagvolumen ändert sich beim Menschen unter Ruhebedingungen umgekehrt proportional mit der Herzfrequenz, wenn die Frequenzänderungen durch einen Herzschrittmacher induziert sind. Das HMV ändert sich dabei bis zu einer HF von etwa 180/min angeblich nicht (109, 163, 202, 225, 229).

Bei genauer Analyse der Einzeldaten ist aber bis zu einer HF von etwa 100/min eine deutliche Tendenz zur Zunahme, oberhalb einer HF von 140-180/min schon eine Tendenz zur Abnahme des HMV erkennbar.

Ist eine HF-Erhöhung durch eine Belastung verursacht, nimmt das HMV deutlich zu, das SV bleibt gleich oder wird größer (163). Bei gleichbleibend hoher Schrittmacherfrequenz ist das SV unter Belastung sehr viel größer als in Ruhe (202).

Wenn bei Adrenalin-oder Isoprenalingabe die HF konstant gehalten wird, nimmt das SV vorübergehend deutlich zu (85,163). Wird der Frequenzeffekt des Adrenalins nicht vermindert, bleibt das SV gleich oder wird ein wenig größer, das HMV wird entsprechend dem HF-Anstieg größer (163,167). Stimulation des Ganglion stellatum zeigt bei konstant gehaltener Frequenz den gleichen Effekt (170,229).

Glykoside verursachen beim Gesunden entsprechend dem gleichbleibenden oder etwas abnehmenden HMV und der geringen Abnahme der HF keine SV-Änderung, das SV des Herzinsuffizienten wird erhöht, wenn es vorher erniedrigt war (125,185).

Trainierte Sportler haben in Ruhe und unter Belastung einen größeren SVI als Normalpersonen. Zur Erhöhung des HMV unter Belastung wird bei Sportlern mehr das SV, bei Untrainierten mehr die HF erhöht (167). Dieses unterschiedliche Verhalten kann nur diskutiert werden, wenn man die Herzgröße und ihre Beziehung zur Kontraktilität einbezieht.

2.1.3 PRELOAD

Die Skelettmuskulatur entwickelt bei stärkerer Vordehnung eine größere "kontraktive Antwort" (FICK 1882, von KRIES 1892, BLIX 1895, zit. n. 22), d.h. eine größere isotonische Spannung bzw. eine größere isotonische Verkürzung.

2.2.3.1 FRANK-STARLING-MECHANISMUS

1895 stellt FRANK (55) ein gleiches Verhalten für das Froschherz fest, 1914 berichtete STARLING (197) über Befunde am Herzlungenpräparat: bei experimentell erhöhtem venösem Rückstrom wurden die "in der Systole freigesetzte Energie" und das Schlagvolumen größer, bis sich Rückstrom und Auswurf bei vergrößertem diastolischem und systolischem Volumen wieder die Waage hielten.

2.1.3.2 RUHEDEHNUNGSKURVE

Im Gegensatz zu FRANK (55) und WIGGERS (233) und späteren Untersuchern lehnte STARLING den regelmäßigen konstanten Zusammenhang von Füllungsdruck und diastolischem Volumen ab. Die Beziehung von diastolischem Druck oder Ruhespannung einerseits zur Faser- oder Segmentlänge oder zum diastolischen Volumen andererseits wird durch die Ruhedehnungskurve - in vivo durch die Kurve der isotonischen Minima - des Herzens beschrieben.

Deine Veränderung der Ruhedehnungskurve im Sinne einer "increased ventricular stiffness" wird unter dem Einfluß von Isoprenalin und Adrenalin beschrieben (135) und hat möglicherweise nicht nur bei der Pericarditis constrictiva klinische Bedeutung (hoher enddiastolischer Druck bei kleinem Herzvolumen). Die Existenz eines "aktiven diastolischen Herztonus" am Warmblütlerherzen nach WEZLER (230,231), auch als Grundlage der Glykosidwirkung (232), wird von den meisten kompetenten Physiologen bestritten (206).

2.1.3.3 VENTRIKULÄRE FUNKIONSKURVE

Die Beziehung von enddiastolischem Druck oder Volumen zur systolisch entwickelten Spannung wird durch die ventrikuläre Funktionskurve (VFC) dargestellt. Bis zu einem Maximalwert nimmt der entwickelte Druck mit Zunahme des enddiastolischen Druckes zu (aufsteigender Schenkel der VFC).

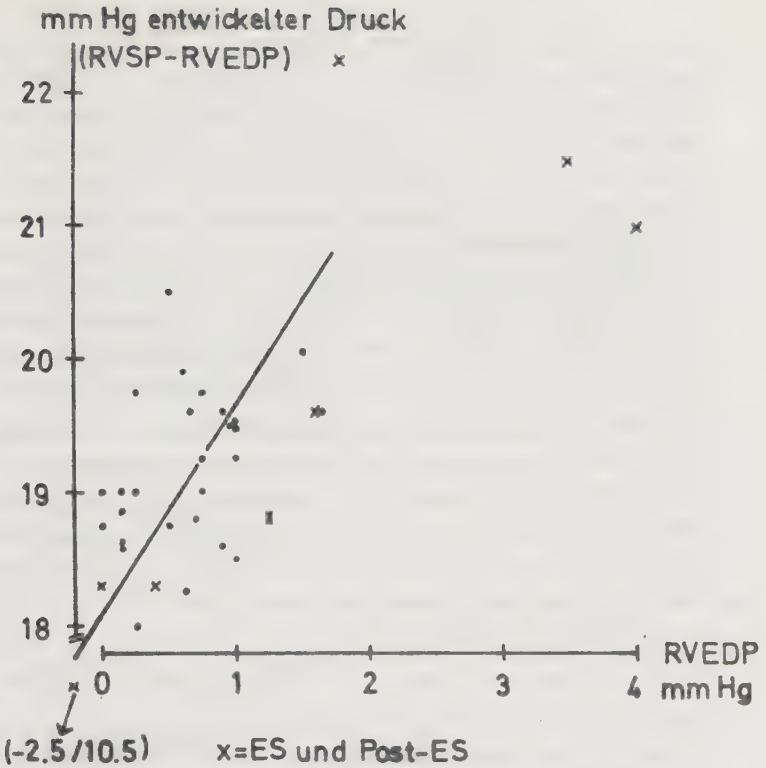


Abb.1.: Nachweis des Frank-Starling-Mechanismus bei einfacher Rechtsherzkatheterisation mit Swan-Ganz-Katheter. Patientin M.H., 44 Jahre, geringgradige Pulmonalstenose. Kein Anhalt für Rechtsherzinsuffizienz. RVEDP bezogen auf 2/5 der Thoraxtiefe.

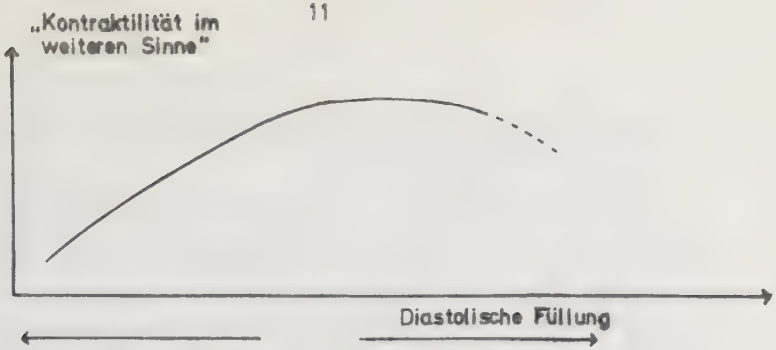
Von der BRAUNWALD'schen Arbeitsgruppe (22,26) wurden am suffizienten menschlichen Herzen in situ bei Erhöhung des ventrikulären enddiastolischen Druckes und Volumens folgende Ergebnisse erhalten: der vom Ventrikel systolisch entwickelte Druck, das Schlagvolumen, die Schlagarbeit (mittlerer arterieller Druck mal Schlagvolumen), die " Schlagkraft " (Stroke power, Schlagarbeit durch Auswurfzeit) und der Spannungs-Zeit-Index (Tension-Time-Index, TTI) nehmen zu. Vom Beginn der Systole ab wird der erhöhte systolische Druck in der gleichen Zeit erreicht: die mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt wird größer. Die systolische Auswurfdauer nimmt nicht oder nicht so stark zu wie das Schlagvolumen,

es resultiert eine Zunahme der mittleren systolischen Auswurfgeschwindigkeit (mittleres dV/dt, Mean Systolic Ejection Rate=MSER). Wie das mittlere dp/dt und dV/dt nehmen auch das maximale dp/dt und dV/dt zu (22). Alle beschriebenen Änderungen sind als Index oder zumindest als Folge einer " Kontraktilitätssteigerung im weiteren Sinne " zu werten, da die VFC nicht verschoben wird. Abb.1 zeigt anhand eigener Daten die Abhängigkeit des systolisch entwickelten Druckes vom enddiastolischen Druck. In Abb. 2 ist schematisch dargestellt, welche Einflüsse über eine veränderte diastolische Füllung zu einer solchen Kontraktilitätsänderung führen.

Die Bedeutung des Frank-Starling-Mechanismus für das menschliche Herz wird unterschiedlich beurteilt. RUSHMER (166) und HAMILTON (71) sehen die entscheidende Bedeutung dieses Mechanismus darin, daß er dem Herzen ermöglicht, bei schnellen Änderungen des Bluteinstroms, z.B. innerhalb des Atemzyklus oder bei Lageveränderungen des Körpers, den Auswurf konstant zu halten.

2.1.3.4 VERSCHIEBUNG DER VFC:" KONTRAKTILITÄT IM ENGEREN SINN "

Klinisch wichtiger scheint die Rolle des Frank-Starling-Mechanismus bei der Herzinsuffizienz zu sein: bei verminderter Kontraktilität, ausgewiesen durch eine Rechtsverschiebung der VFC, kann mit Hilfe eines erhöhten enddiastolischen Druckes noch ein ausreichendes Ruhe-HMV gefördert werden (Pfeil 1 in Abb. 3). Es ist nicht ganz geklärt, bei welchem Schweregrad der Herzinsuffizienz der nach rechts abfallende Schenkel der VFC vorkommt (225). Möglicherweise arbeitet das dekompensierte Herz noch auf einem breiten Plateau der VFC und es kommt erst sehr spät zu einem " Abrutschen " auf den abfallenden Schenkel der VFC. Experimentell konnte allerdings bei herzinsuffizienten Patienten im akuten Versuch (Angiotensinbelastung) ein Verhalten gefunden werden, das dem absteigenden Schenkel der VFC entspricht (46). Eine Linksverschiebung der VFC wurde tierexperimentell nach Frequenzsteigerung (191), Erhöhung des Aortendruckes (170), Stimulation des Ganglion stellatum (170), Gabe von Adrenalin (167), Noradrenalin (170,216), Isoproterenol (66) und nach Gabe von Herzglykosiden auch am suffizienten tierischen (40, 216) und menschlichen Herzen (124) nachgewiesen.



-Zunahme des intrathorakalen Druckes in Exspiration	-Abnahme des intrathorakalen Druckes in Inspiration
-Zunahme des intrapericardialen Druckes bei Pericarderguß u. Panzerherz	-Liegen
-Stehen, Aufstehreaktion	-Muskelpumpe
-Vorhofflimmern	-Venentonus
-Kurze Diastolenzeit	-Blutvolumen
	-Vorhofkontraktion

Abb. 2: Frank-Starling Mechanismus. Faktoren, die über die diastolische Füllung die Herzfunktion beeinflussen. Modifiziert nach Braunwald et al. (26).

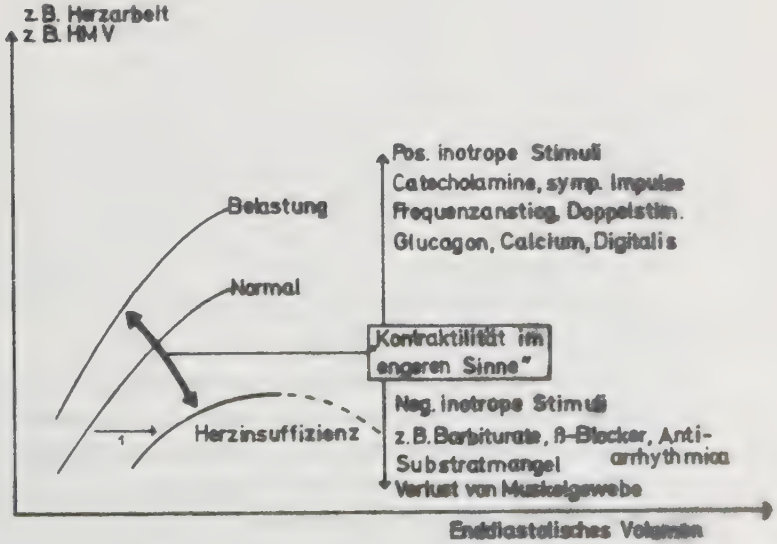


Abb. 3: Verschiebung der VFC. Modifiziert nach Braunwald et al. (26).

Einige Beispiele für eine Verschiebung der VFC sind in Abb.3. schematisch wiedergegeben.

2.1.3.5 MESSGRÖSSEN DER " KONTRAKTILITÄT IM ENGEREN SINN "

In letzter Zeit sind empirisch Meßgrößen entwickelt worden, die vom Frank-Starling-Mechanismus unabhängig sind, die meisten " Kontraktilitätssteigerungen im engen Sinne " aber gut erfassen.Die ersten vier der unten aufgeführten Meßgrößen gehen von folgender Vorstellung aus: bei " Kontraktilitätssteigerungen im weiteren Sinne ", die durch den Frank-Starling-Mechanismus bedingt sind, nehmen entwickelter Druck, mittleres dp/dt und dp/dt_{max} gleich stark zu. Die Zeitintervalle vom Beginn des Druckanstiegs bis zu Erreichen von dp/dt_{max} und bis zu Erreichen der größten entwickelten Spannung bleiben hier gleich. Bei " Kontraktilitätssteigerungen im engeren Sinne " werden die Parameter der Druckanstiegsgeschwindigkeit auch größer, zusätzlich werden aber die obengenannten Zeitintervalle kürzer.

a. t-dp/dt, das Intervall vom Beginn des Druckanstiegs bis zum Erreichen von dp/dt_{max}, wird nur bei " Kontraktilitätssteigerung im engeren Sinne " verkürzt (102,126,127).

b. Bei rein isovolumetrischer Kontraktion nehmen IIT (integrated isometric tension, Integral der entwickelten"Spannung" vom Beginn des Druckanstiegs bis zum Erreichen des maximalen Druckes über die Zeit) und dp/dt_{max} gleich stark zu, wenn die diastolische Füllung zunimmt. Bei Kontraktilitätsänderungen, die durch den Frank-Starling-Mechanismus bedingt sind, bleibt dem entspechend der Quotient dp/dt_{max}/IIT konstant. Kontraktilitätssteigerungen im engeren Sinne " (durch Noradrenalin, Kalzium, Acetylstrophantidin) verursachen eine Zunahme dieses Quotienten (20,188).

c. Bei isovolumetrisch-auxotoner Kontraktion ist IIT nicht bestimmbar, da der Zeitpunkt des maximalen Druckes in die auxotone Kontraktionsphase fällt. SIEGEL und SONNENBLICK (188) bestimmen die Zeit von R im EKG bis zum Zeitpunkt von dp/dt_{max}, verlängerten diesen Zeitabstand um die Hälfte und integrierten die Fläche unter der Druckkurve bis zu dem so bestimmten Zeitpunkt. Das Integral ist dann " ITT beim auswerfenden linken Ventrikel ". Der Quotient wird wie bei

b. gebildet und beurteilt.

d. VERAGUTund KRAYENBÜHL (213) bilden den Quotienten aus dp/dt_{max} und IP, wobei IP der zum Zeitpunkt von dp/dt_{max} entwickelte Druck ist.

e. KRAYENBÜHL (102) beurteilt die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente, abgeleitet aus der instantanen Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung während der isovolumetrischen Phase der Kontraktion, als sicherstes Maß zur Beurteilung der (von der Vordehnung unabhängigen) Kontraktilität

Hinreichende Erfahrungen liegen mit diesen Methoden bisher nicht vor.

2.1.3.6 HERZGRÖSSE

Chronische Veränderungen der Herzgröße werden - soweit sie in einer Hypertrophie bestehen - verschieden beurteilt, wie folgende Zitate belegen: REINDELL (154): " das kleine Herz ist ein funktionell schwaches Herz ", dagegen RUSHMER (166): " a small heart is a normal heart - indeed, the smaller the better " .

Unter physiologischen Bedingungen sind enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen im Liegen am größten, kurz nach dem Aufstehen am kleinsten. Erhöhung der Schrittmacherfrequenz führt zu einer Verkleinerung (102,136,167).

Pharmakologisch induzierte Kontraktilitätssteigerungen führen bei frei variablem enddiastolischem Druck meist zu einer Verkleinerung des Herzvolumens, insbesondere beim insuffizienten dilatierten Herzen. Noradrenalin erniedrigt den enddiastolischen Druck (170), Adrenalin (167) und Stimulation des Ganglion stellatum (170) verursachen eine Verkleinerung eines normalen Herzvolumens. Isoproterenol, obgleich zweifellos positiv inotrop wirksam, führt zu einer Zunahme der diastolischen Herzgröße (66), vermutlich durch die zusätzliche HMV-Erhöhung, die in erster Linie wohl Folge der Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes ist. Positiv inotrop wirksame Substanzen müssen also nicht zu einer Verkleinerung des diastolischen Herzvolumens (und Abnahme des enddiastolischem Druckes) führen.

RUSHMER (167) erwähnte die Abnahme des Restblutvolumens als wertvolleren Index einer Kontraktilitätssteigerung. Für

Isoprenalin ist dies zutreffend: die endsystolische Herzgröße (bei gleichbleibender Muskelmasse nur vom Restblutvolumen abhängig) nahm in der oben zitierten Studie ab. Nach den Erfahrungen von KRAYENBÜHL sind diastolisches und systolisches Kammervolumen und die Austreibungsfraktion keine geeigneten Meßgrößen zur Feststellung von Kontraktilitätsänderungen (102). Im Verlauf einer Digitalistherapie kann bei vorher dilatiertem Herzen in der Regel eine Verkleinerung der Herzgröße festgestellt werden (98,167). Die Behandlung einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Diuretica, Sauerstoff und Bettruhe führte zwar in 8 von 11 Fällen zu einer klinischen Besserung (Gewichtsabnahme, Ödemausschwemmung, Absinken des Venendruckes), das Herzvolumen wurde aber nur bei 3 dieser 11 Patienten kleiner, bei den übrigen 8 Patienten erst nach zusätzlicher Glykosidtherapie (76). Bei Patienten mit einer Belastungsinsuffizienz (ausgewiesen durch einen verminderten maximalen O_2 -Puls), aber normalem Herzvolumen, bewirkte eine Digitalisierung eine Verkleinerung des Ruheherzvolumens (98), während bei Herzgesunden das Herzvolumen gleichbleibt (155).

Am Hund verursachen Glykoside in toxischen Dosen eine Abnahme oder keine Änderung des diastolischen Herzvolumens (140), in therapeutischen Dosen eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (216). Am nichtinsuffizienten menschlichen Herzen fanden MASON und BRAUNWALD nach Ouabain keine Erhöhung des enddiastolischen Druckes im rechten und linken Ventrikel, abgesehen von einer inkonstanten, meßtechnisch nicht verwertbaren Erhöhung der vorhofbedingten a-Welle, die vor Beginn der Kammerkontraktion beendet ist (124).

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint gesichert, daß Glykoside am gesunden menschlichen Herzen keinesfalls zu einer Vergrößerung des enddiastolischen Druckes oder Volumens führen.

2.1.4. AFTERLOAD

Der arterielle Druck - das Produkt aus peripherem Gesamtwiderstand und HMV - ist mehr Ausdruck der Bedürfnisse des Organismus und der Anforderung an die Herzleistung als Ausdruck des kontraktilen Myocardzustandes. Da Herzglykoside - sub ceteris paribus - den peripheren Gesamtwiderstand erhöhen (164), erscheint eine Diskussion der komplexen gegenseitigen Beeinflussung von peripherem Widerstand bzw. arteriellem Druck und Herzfunktion bzw.Kontraktilität notwendig.

2.1.4.1 ABHÄNGIGKEIT DER HERZFUNKTION VOM ARTERIELLEN DRUCK.

Am isolierten Herzen läßt sich eine Widerstandszunahme durch eine Erhöhung des Aortendrucks simulieren. Bei diesem Eingriff wird das HMV durch einen homeometrischen Autoregulationsmechanismus, den sogen. Anrep effect, konstant gehalten. Eine so verursachte " Kontraktilitätssteigerung im engeren Sinn " (Zunahme von dp/dt, dV/dt und der linksventrikulären Arbeit bei gleichbleibendem enddiastolischem Druck) (22,181,216) darf im pharmakologischen Versuch natürlich nicht als primär kontraktilitätssteigernde Wirkung eines Arzneimittels beurteilt werden.

Am menschlichen Herzen in situ wird der durch eine Angiotensininfusion ausgelöste Anrep effect je nach dem Suffizienzgrad des Herzens durch den Frank-Starling Mechanismus überlagert (22). Weiterhin steht zu Diskussion, inwieweit durch den erhöhten Aortendruck über den erhöhten Coronararteriendruck (Gartenschlauchphänomen) die Kurve der isotonischen Minima (Ruhedehnungskurve) verschoben wird (5,23).

Neben diesen homeometrischen Autoregulationsmechanismen spielt die heterometrische Autoregulation eine mindestens ebenso wichtige Rolle. Barorezptoren im arteriellen Stromgebiet, insbesondere der Carotissinus, sind Meßfühler eines nervalen Regelkreises, durch den bei Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes, der Druckamplitude und der Druckanstiegsgeschwindigkeit neben einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes eine Abnahme von Herzfrequenz und Kontraktilität ausgelöst wird, die VFC wird dabei rechtsverschoben. (36,63,166 170), es handelt sich also hier um eine Abnahme der"Kontraktilität im engeren Sinne ".

Bei einigen weiteren nerval oder humoral bedingten Blutdruckänderungen (Abfall durch Reizung der Chemorezeptoren des Carotissinus, der Vorhofrezeptoren und evtl. auch der Ventrikeldehnungsrezeptoren, der Barorezeptoren im Aortenbogen und durch visceralen Schmerz; Steigerung durch Reizung der Schmerz-- und Kälterezeptoren der Haut) lassen sich Wirkung auf Herzfunktion und Widerstand schwer trennen (166,167).

2.1.4.2. ABHÄNGIGKEIT DES ARTERIELLEN DRUCKES VON DER HERZFUNKTION

Mit einer Zunahme des Schlagvolumens nimmt die Blutruckampli-

tude bei gleichbleibendem Mitteldruck zu. Die Korrelation von Änderungen des Schlagvolumens und der Blutdruckamplitude ist abernicht so eng, daß aus Änderungen der Blutdruckamplitude quantitative Rückschlüsse auf Schlagvolumenänderungen möglich wären (87).

Bei einer Kontraktilitätssteigerung steigt der systolische Blutdruck an, der diastolische bleibt gleich. Dieses Verhalten ist leicht verständlich, da mit einer Kontraktilitätszunahme der vom Ventrikel entwickelte Druck, die Druckanstiegsgeschwindigkeit (auch noch in der Auswurfphase) und die Auswurfgeschwindigkeit zunehmen. Bei gleichzeitiger Zunahme des Schlagvolumenswird das Blutdruckverhalten entspechend überlagert. Diese Überlagerung und die Änderung der Aortendehnbarkeit bei Drucken etwa über 110 mm Hg lassen natürlich keine quantitativen Schlüsse über die Kontraktilität aus dem Blutdruckverhalten zu.

Tab. 1. Blutdruckverhalten in Abhängigkeit von der Primärwirkung eines Arzneimittels am Gesunden. Näheres siehe Text.

Primärwirkung	RR_m	RR_s	RR_d	RR_a	HMV	Kontr.	SV
Widerstand +	+	+	+	(+)/=	=	+/=/-	=
Kontraktilität +	=/(+)	+	=	+	=/+	+	+/=
Schlagvolumen +	=	+	(-)	+	+/=	(+)	+
HMV +	=	+	-	+	+	+/=	+
Widerstand -	(-)	-/=/+	-	+	+	+/=	(+)
Herzfrequenz +	=	(-)	(+)	-	=/+	+	-

2.1.4.3 MUSTER DES BLUTDRUCK/VERHALTENS IN PHARMAKOLOGISCHEN VERSUCHEN.

Je nach der primären Wirkung eines Pharmakons findet man am gesunden Menschen meist ein bestimmtes Muster des Blutdruckverhaltens, das in Tab.1 schematisch dargestellt ist und meist durch mehrere Primärwirkungen kompliziert ist. Besonders schwer sind eine Zunahme des HMV und eine Abnahme des gesamtperipheren Widerstands zu beurteilen, da von allen angeführten Größen der arterielle Mitteldruck wohl am besten und schnellsten auf einen normalen Wert einreguliert wird.

Bei den weiter unten beschriebenen Primärwirkungen von Herzglykosiden kommen die in Abb.4 schematisch dargestellten Gegenregulationen in Frage.

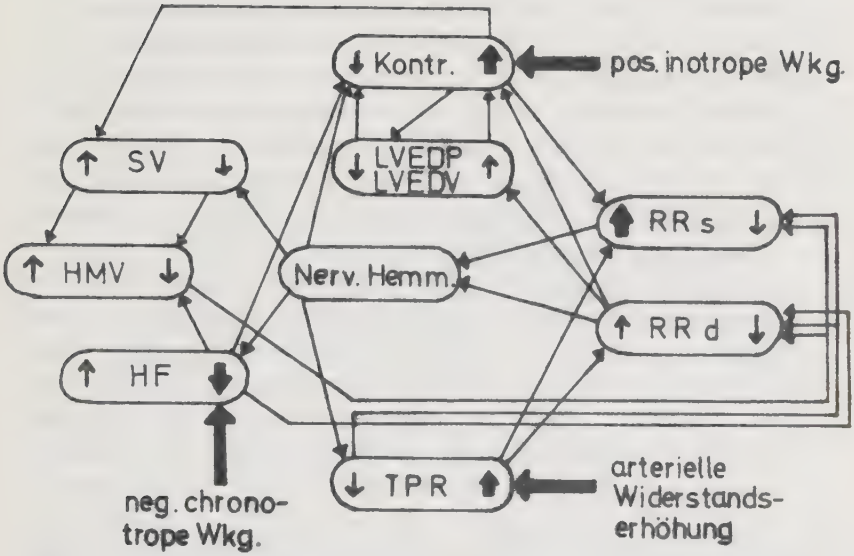


Abb. 4: Primäre Glykosidwirkungen (dicke Pfeile) und mögliche Gegenregulationen (dünne Pfeile) beim Herzgesunden.

2.1.5 HERZFREQUENZ

Unter physiologischen Bedingungen wird die Herzfrequenz durch körperliche und psychische Belastung, durch Abfall des arteriellen Druckes und der Druckanstiegsgeschwindigkeit am Aortenbogen (Marey's Reflex) und am Carotissinus (Hering's Reflex, Carotissinusreflex), durch Dehnung im venösen Stromgebiet, besonders im rechten Vorhof (Bainbridge Reflex) und durch Hautschmerz erhöht. In allen diesen Fällen ist der sympathische ß-adrenerge Antrieb des Herzens relativ zum parasympathischen erhöht, die Anreicherung von Stoffwechselprodukten (CO_2, Laktat, Adenylphosphate) und pH-Abfall spielen ebenfalls eine Rolle. Jede physiologisch bedingte Frequenzsteigerung geht mit einer Zunahme der Kontraktilität und des Herzminutenvolumens einher (191), die Kopplung von Frequenzsteigerung

Betrachtungsweise sehr sinnvoll.

Wird beim Menschen die Herzfrequenz durch einen elektrischen Schrittmacher im rechten Vorhof erhöht, ändert sich das Herzminutenvolumen über einen weiten Bereich nur sehr wenig (109, 163,202,225,229), und der direkte Einfluß der Herzfrequenz auf die Kontraktilität wird erkennbar: dp/dt wird größer, DAZ,AZ und LVET (siehe unten) werden kürzer, während die äußere Herzarbeit, peripherer Gesamtwiderstand, LVEDP und systolisch entwickelte Spannung gleichbleiben (109,163,191, 202). Am Tier wurden mehrfach gleiche Befunde erhoben (19, 129,216,229). SONNENBLICK et al. (191) findet bei Frequenzsteigerung eher eine"velocity-staircase" als eine " force - staircase, d.h., die Geschwindigkeit der Kontraktion nimmt mehr zu als die " Kontraktionskraft ". Andere Autoren finden nach Frequenzsteigerung keine Kontraktilitätssteigerung; so bleibt bei NOBLE (136) bei Untersuchungen an Hunden dp/dt gleich, bei LEIGHTON (109) bei Untersuchungen am Menschen PEP gleich (dabei allerdings Abnahme von LVEDP, Zunahme von dp/dt und Zunahme des diastolischen Blutdruckes) und bei KRAYENBÜHL (102) nimmt dp/dt_{max} zwar zu, $dp/dt_{max}/IP$ und $t\text{-}dp/dt_{max}$ bleiben aber unverändert. Der Einfluß der Herzfrequenz auf die Kontraktilität ist also keineswegs eindeutig und wesentlich von den verwendeten Kontraktilitätsparametern abhängig.

Nach KOCH-WESER (15,95,96) kann der Effekt der Herzfrequenz auf die Kontraktilität in einem " negative inotropic effect of activation (NIEA) " und einen " positive inotropic effect of activation (PIEA) " eingeteilt werden. Im physiologischen Bereich klingt NIEA rascher ab als PIEA, damit wird die Kontraktilitätszunahme nach Frequenzsteigerung erklärbar. Mit diesem Modell können auch Kontraktilitätsänderungen bei plötzlichen Frequenzänderungen (Bowditch Effekt) beschrieben werden.

2.1.6 SYSTOLISCHE ZEITINTERVALLE UND KONTRAKTILITÄT

2.1.6.1 ANSPANNUNGSZEIT

Eine ausführliche Darstellung der Anspannungs- und Austreibungszeit beim Menschen verdanken wir Kj. BLUMBERGER (17). Die Literatur bis 1939 wird im folgenden nach dieser Arbeit zitiert.

Elektrische und mechanische Systole beginnen nach (den nicht allgemein akzeptierten) Befunden von DE JONGH, EINTHOVEN und BLUMBERGER gleichzeitig, also mit dem Beginn der Q-Zacke oder, wenn diese fehlt, der R-Zacke im EKG. Die mechanische Systole des linken Ventrikels ist mit dem Beginn des zweiten Herztones (Aortenanteil) beendet. Die Systolenzeit kann in Anspannungszeit (AZ) und Austreibungszeit eingeteilt werden, letztere ist aus der Carotispulskurve zu ermitteln. Systolenzeit minus Austreibungszeit ergibt die Anspannungszeit.

Für Herzgesunde in Körperruhe sind die Grenzwerte der AZ 0,05 und 0,10 sec, nach TIGERSTEDT 0,02 und 0,10 sec (Normalwert 0,05 sec), nach ROBISON und DRAPER 0,07 bis 0,085 sec, nach WEITZ 0,045 bis 0,085 sec und nach EDENS bei einer Herzfrequenz von 70/min 0,07 bis 0,085 sec. Die von SCHMITZ und SCHÄFER angegebenen Normalwerte von 0.13 bis 0,15 sec hält BLUMBERGER für unwahrscheinlich. In neuerer Zeit werden für Gruppen von Normalpersonen Mittelwerte von 0.103 sec (108), 0,078 (11), 0,093 (169), 0,108 (196), 0,09 (82) und 0,086 (106)angegeben.

BLUMBERGER's Deutung der AZ erscheint einfach: " Eine größere Arbeit wird z.B. geleistet, wenn... ein Muskel in kürzerer Zeit dieselbe Zuckung ausführt als ein andermal. Auch eine kürzere Anspannungszeit ist ceteris paribus eine größere Arbeitsleistung des Herzmuskels ".

Der Quotient aus AZ und Austreibungszeit wird als " haemodynamischer Quotient " bezeichnet und als Kontraktilitätsparameter angesehen (17,108,196).

2.1.6.2. UNTERTEILUNG DER ANSPANNUNGSZEIT

Von HOLLDACK (81) wird die Anspannungszeit unterteilt in Umformungszeit (UZ, Q bis zum Beginn des Hauptsegments des ersten Herztons) und Druckanstiegszeit (DAZ, s. Abb. 5). Das Ende der UZ, bzw. der Beginn der DAZ soll dem Beginn des steilen intraventrikulären Druckanstiegs entsprechen (Punkt " B " von dp/dt nach GLEASON und BRAUNWALD, 62). Dem steilen intraventrikulären Druckanstieg geht ein flacher Druckanstieg voraus, der mit der flachen, tieffrequenten Vorkomponente des ersten Herztones beginnen soll. Die Zeit bis zum Beginn dieser Vorkomponente wird von SCHÜTZ (177)als

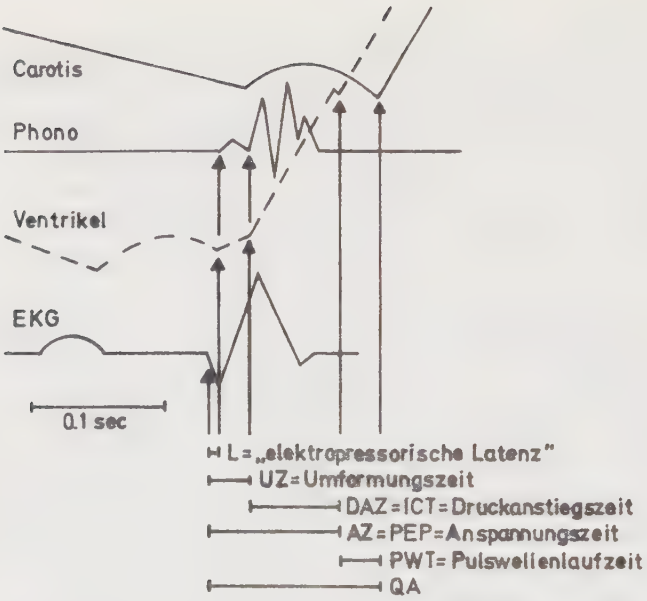


Abb. 5: Zeitliche Parameter in der isovolumetrischen Kontraktionsphase. Modifiziert nach HOLLDACK u. WOLF (82).

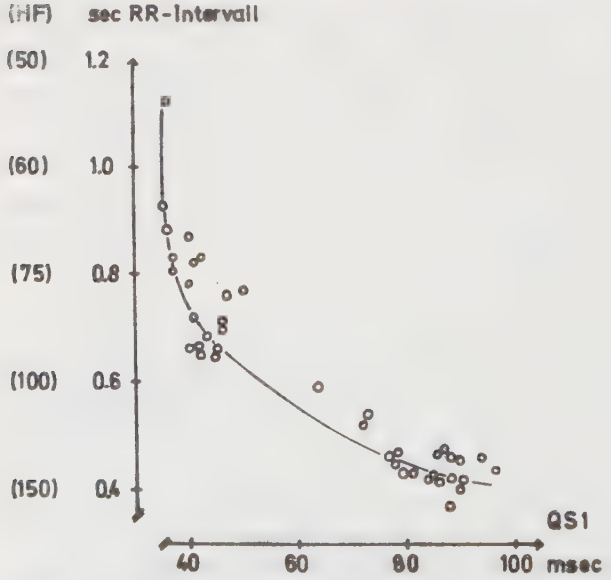


Abb. 6: Abhängigkeit der Umformungszeit (QS_1) von der Dauer der vorangehenden Herzaktion (R-R- Intervall) bei einer Patientin mit Vorhofflimmern.

" elektropressorische Latenz " bezeichnet; sie darf nicht mit der elektromechanischen Kopplungszeit einer Einzelfaser gleichgesetzt werden. Die Dauer der UZ ist stark von der diastolischen Füllung abhängig, wie Abb. 6 indirekt zeigt. DAZ verhält sich unter diesen Bedingungen umgekehrt (82).

Aus Druckanstiegszeit und diastolischem Blutdruck kann die mittlere linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt errechnet werden und ist als " pre-ejection-triangle " (128) graphisch darstellbar. Da t-dp/dt_{max} in der Regel kurz vor derAortenklappenöffnung liegt, sind AZ und DAZ diesem Kontraktilitätsparameter eng verwandt, lediglich bei enddiastolischen Drücken über 10-12 mm Hg ändern sich AZ und t-dp/dt_{max} nicht mehr parallel (209).

Die entscheidende Frage ist, inwieweit die indirekt ermittelte DAZ der (mit exakter Methodik, z.B. Kathetertipmanometer, ermittelten) intraventrikulären Druckanstiegszeit entspricht. Für pharmakologische Untersuchungen ist wichtiger, wie exakt Änderungen dieser beiden Meßgrößen parallel gehen. Dazu sind mir bisher nur Untersuchungen von C.C. METZGER et al. (128) am narkotisierten Hund bekannt. Nach direkter und indirekter Vagusstimulierung (elektrische Stimulation des rechten N.vagus bzw. Methoxamininfusion) und Isoproterenolinfusion gehen die Änderungen der intraventrikulären Druckanstiegszeit (true isovolumic contraction time, ICT), Anspannungszeit (pre-ejection period, PEP) und Druckanstiegszeit (external isovolumic contraction time EICT) weitgehend parallel. Abb. 7 zeigt die Ergebnisse. Der Autor vergleicht die Wertigkeit der beiden indirekten Meßgrößen sehr vorsichtig: " We have shown that the external isovolumic contraction time is a slightly less reliable index than is pre-ejection period." Bei der Beurteilung der statistischen Daten ist bei gleichem Optimalem Signifikanzniveau der Regressionsgeraden entscheidend, wie stark die Steigerung der Regressionsgeraden von 45^{o} bzw. b von 1 abweicht und um wieviel der Korrelationskoeffizient r kleiner ist als der Optimalwert 1. Die Daten zeigen, daß ICT und Änderungen von ICT durch PEP erheblich besser wiedergegeben werden als durch EICT. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt wird durch PEP (= AZ) annähernd so

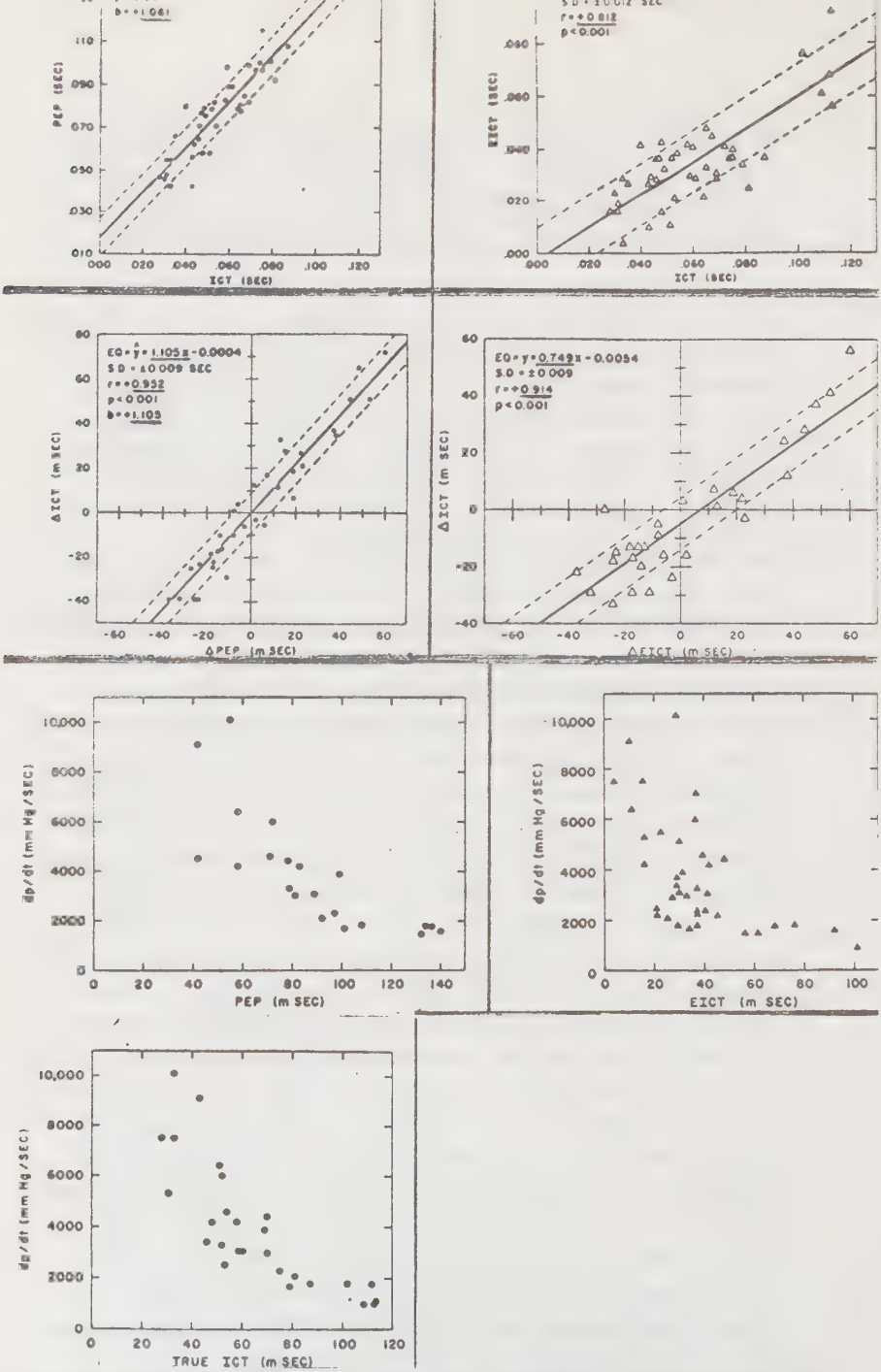


Abb. 7 Korrelation frühsystolischer Zeitintervalle untereinander und mit dp/dt. Näheres siehe Text. Nach METZGER (128).

gut repräsentiert wie durch ICT, EICT (= DAZ) auch hier weniger wertvoll. Diese Korrelationen dürften annähernd auch für den Menschen gelten.

Eine Unterteilung der AZ erscheint nach diesen Ergebnissen nicht sinnvoll, wennes um die Beurteilung pharmakologisch induzierter Kontraktilitätsänderungen geht. Die wesentliche Ursache für die geringere Wertigkeit der DAZ liegt in der Ungenauigkeit der Festlegung der Hauptkomponente des ersten Herztones. An verschiedenen Aufnahmepunkten über dem Herzen ist dieser Ton zeitlich verschieden, so kann er über der Spitze bis zu 0.06 sec früher beginnen als über der Herzbasis (EINTHOVEN und GELUK, zit nach 17,51). Weiterhin ist bei Herzgesunden und insbesondere bei Sportlern die Hauptkomponente des ersten Herztones sehr tieffrequent und breit (eigene Befunde). Entsprechend diesen Ungenauigkeiten werden bei Patienten mit Aorteninsuffizienz - entgegen jedem Vorstellungsvermögen- gelegentlich negative Druckanstiegszeiten gefunden (81). Die Angaben in der Literatur zeigen eine sehr starke Streuung des Verhältnisses von UZ und DAZ und der Veränderungen der Einzelkomponenten nach pharmakologischer Beeinflussung.

Tab. 2 zeigt, von welchen Faktoren die Anspannungszeit und ihre Teilkomponenten abhängig sind. Quantitative Angaben zur Relation von AZ und den dargestellten Faktoren liegen nur vereinzelt vor. Änderungen des linksventrikulären enddiastolischen Druckes bis zu einem Wert von 20 mm Hg verursachen (per se) keine erkennbaren Änderungen von AZ und DAZ (128) Für ein großes Kollektiv von Herzgesunden ist UZ deutlich und DAZ kaum von der Herzfrequenz abhängig; WEISSLER et al. (223) geben entsprechende Zahlen frequenzkorrigierter systolischer Zeitintervalle nach Geschlecht getrennt an. Über akute Frequenzänderungen liegen kaum Daten vor; in der einzigen mir bekannten Untersuchung bleibt AZ bei Frequenzsteigerung durch einen Schrittmacher im rechten Vorhof unverändert (109)

Neben der Kontraktilität dürfte der diastolische Blutdruck die DAZ und AZ am stärksten beeinflussen . Nach den Daten von BLUMBERGER (17), die aus spontanen Änderungen nicht insuffizienter Patienten gewonnen wurden, führt eine Zunahme des diastolischen Blutdrucks um 10 mm Hg zu einer Verlängerung der AZ von etwa o.o1 sec. MONTOYE et al. (131) und METZGER et al. (128) fanden nach noch nicht publizierten

Tab.2. Abhängigkeit der AZ und ihrer Teilkomponenten von verschiedenen Faktoren. +:Verlängerung; -:Verkürzung; =:keine Änderung; 0:keine Angaben

A) Unspez.Faktoren bezügl.Kontraktilität	UZ	DAZ	AZ	Literatur
Phono Aufnahme Herzbasis	++	-	=	17
Verlängerte AV-Überleitung	+	-	=	128
Verkürzte AV-Überleitung	-	+	=/(-)	17
Linksschenkelblock	+	=	+	128
B) Hämodyn.Faktoren				
Frequenzsteigerung	-	=/(-)	-	17,58,74,216,222
Extreme Frequenzsteigerung	0	(+)	(+)	17
Vorhofstimulation, elektr.	0	=	=	109
Diastolenverlängerung	0	0	-	17
Systolenverlängerung	0	0	(+)	17
Erhöhung von LVEDP	0	(-)	-	128,209
Erhöhung d. diast. Druckes	0	+	++	17,128
Abnahme d. Druckamplitude	0	0	+	17
Erhöhung d. Mitteldruckes	0	+	0	216
Erhöhung d. SV	0	-	0	216
C) Pos. inotrope Stimuli				
körperl. Belastung	0	0	-	6,17
psych. Belastung	0	0	-	155
Veritol ®(p-oxy-Ephedrin)	0	0	-	17
Ephedrin, Adrenalin	0	0	-	155,128
Isoproterenol	(-)	-	-	128
Digitalis b. Insuffizienz	(-)	-	-	146,77,222,237
D)Chron. wirksame Faktoren				
Alter (Suffizienz)	0	+	0	6
Herzinsuffizienz	+	+	++	17,74,222,
Großes Herzvolumen	+	+	++	17,225,131
Hypertonie, dekompensiert	+	+	+	17,182
Aorteninsuffizienz	=/+	-	--	182
Aortenstenose, komp.	=	=	=	17
Aortenstenose, dekomp.	+	+	+	17,182
Mitralstenose, komp.	=/+	=	=/+	17
Mitralstenose, dekomp.	+	+	++	17,182

Daten keine so deutliche Abhängigkeit. TALLEY(209) untersuchte den direkten Einfluß des diastolischen Blutdruckes auf die AZ an narkotisierten Hunden bei konstantgehaltenen Werten von $t\text{-}dp/dt_{max}$, LVEDP und Herzfrequenz. Bei starkem Anstieg des diastolischen Blutdrucks konnte er eine geringe, aber signifikante Zunahme der AZ nachweisen.

2.1.6.3. QA

Die Zeit von Q im EKG bis zum Beginn des Steilanstiegs der Carotispulskurve (von uns als QA bezeichnet) ist um die zentrale Pulswellenlaufzeit (PWT) größer als AZ. Bei der Ermittlung von AZ wird die endsystolische PWT (Beginn 2. Herzton bis Incisur Carotispuls) eingesetzt. PWT zu Beginn der Systole muß nicht genau so groß sein wie endsystolisch. Dies soll im folgenden gezeigt werden.

Die Pulswellengeschwindigkeit PWV (umgekehrt proportional der Pulswellenlaufzeit PWT ist gegeben durch

$$PWV = 0.357 \sqrt{V \cdot \Delta P / \Delta V} \quad (m/sec)$$

(20), wobei V Volumen und P Druck des betreffenden Gefäßes ist. Frühsystolisch gilt im wesentlichen der diastolische Druck, endsystolisch ein Druck, der etwas unterhalb des systolischen Blutdrucks liegt. Endsystolisch ist V der Aorta und großer Gefäße größer. Weiterhin ist $\Delta P/\Delta V$, der Volumenelastizitätskoeffizient, für die Aorta nur zwischen 20 und 110 (20) bzw. 50 und 150 (160) mm Hg konstant, bei höherem Drucken wird $\Delta P/\Delta V$ zunehmend größer (67,89). Infolge dieser beiden Faktoren ist die endsystolische PWV größer und die PWT kürzer als frühsystolisch. Eine größere Starrheit der Aorta frühsystolisch (20) wirkt entgegengerichtet. Diese drei Faktoren können in ihrer Summe nicht abgeschätzt werden , da zu den interessierenden Zeitpunkten des Herzzyklus Druck und Volumen der Gefäße sich stark ändern.

Bei simultaner Messung wird die Austreibungszeit in der Aorta im Mittel um etwa 0,01 sec größer gefunden als in der Carotis (100, WEITZ und FREY nach 17). Dies kann nur durch eine längere frühsystolische PWT bedingt sein. Als Ursache kommen wohl die beiden erstgenannten Faktoren in Frage.

Wird im pharmakologischen Versuch der systolische Blutdruck erhöht, muß mit einer Verkürzung der endsystolischen PWT gerechnet werden. In mehreren Versuchsserien unseres Labors wird bestätigt, in einigen nicht eindeutig. Bei Änderungen

dieser Größenordnung (10% von PWT sind 0.002 - 0.004 sec) ist der Nachweis natürlich erschwert. Bleibt im gleichen Versuch der diastolische Blutdruck gleich, wird vermutlich auch die frühsystolische PWT gleichbleiben. Bei der Ermittlung von AZ wird unter diesen Bedingungen eine falsche PWT eingesetzt, die zu einer Verlängerung von AZ führt und z.B. Kontraktilitätssteigerungen verdecken kann.

Aus diesem Grunde halten wir QA für einen besseren Kontraktilitätsparameter als AZ. Die beschriebene zusätzliche Abhängigkeit der AZ vom diastolischen Blutdruck (" pre-ejection-triangle", 128) gilt natürlich auch für QA in gleichem Maße. Da der Absolutwert von QA größer ist als der von AZ und erheblich größer als die echte Druckanstiegszeit, sollten Änderungen von QA und AZ als Absolutwerte, nicht in Relativ% angegeben werden.

2.1.6.4 LINKSVENTRIKULÄRE AUSWURFZEIT

Die linksventrikuläre Auswurfzeit (LVET) ist mit nur sehr kleinem Fehler aus der Carotispulskurve bestimmbar. Wenn alle anderen hämodynamischen Größen konstant gehalten werden , nimmt LVET beim narkotisierten Hund nach Frequenzzunahme und nach positiv inotropen Stimuli (Acetylstrophanthidin, sympathische Stimulation) ab, nach Schlagvolumensteigerung zu (209,216). Entsprechendes gilt für den Menschen (17,27, 74,163,195,225). Neben der Frequenz spielt das SV für die Dauer der LVET wohl die größte Rolle (163,216,225) Weiterhin ist LVET in Exspiration um 0.02 - 0.05 sec länger als in Inspiration (225).Die Angaben über die Abhängigkeit der LVET von Blutdruckänderungen sind widersprüchlich (162, 170, 187,209), vermutlich in Abhängigkeit von der Ausgangslage des Herzens und der Konstanterhaltung anderer hämodynamischer Größen.

WEISSLER et al. (221,222) fanden bei manifest herzinsuffizienten Patienten eine verlängerte LVET bei unveränderter Systolenzeit; diese Befunde wurden zumindest der Tendenz nach mehrfach bestätigt (6,17,18,60,69,131,195); nach Digitalisierung wird die frequenzkorrigierte LVET meist verkürzt (222,224,226,227,237), bleibt unverändert (18)

oder wird verkürzt (am isolierten Katzenherzen, 205).

Als direkter Kontraktilitätsparameter erscheint LVET, auch nach Frequenzkorrektur (223) ungeeignet; erst nach zusätzlicher Einbeziehung des Schlagvolumens (Ermittlung der mittleren systolischen Auswurfgeschwindigkeit, 22,27,163, 202,225) und des Blutdruckes (Ermittlung der Herzarbeit und des Tension-Time-Index,170,202)lassen sich Meßgrößen errechnen, die enger mit dem Kontraktilitätsbegriff verknüpft sind. Inwieweit entsprechende Regressionsgleichungen der LVET mit Herzfrequenz, Schlagvolumen, Blutdruck, (225) und auch Anspannungszeit (AZ/LVET nach 17, bzw. LVET/DAZ nach 6) im klinischpharmakologischen Versuch angewendet werden dürfen, steht meines Erachtens noch sehr in Frage. Ganz besonders gilt das auch für die bisher am besten untersuchten Korrelationen von Herzfrequenz und systolischen Zeitintervallen.

2.2. HERZGLYKOSIDE

2.2.1. ALLGEMEINES

Die Meerzwiebel - scilla maritima - wurde von den Römern als Diureticum, Emeticum, Herztonicum und Rattengift verwendet (181). Zubereitungen von Digitalis purpurea, dem roten Fingerhut, wurden im Mittelalter zunächst äußerlich, dann als Emeticum, Purgativum und Antiepilepticum angewendet. 1785 veröffentlichte W. WITHERING (236) seine Erfahrungen mit dem roten Fingerhut in der Behandlung der Wassersucht; die Ödemausschwemmung führte er auf eine Wirkung an der Niere zurück, beschrieb aber bereits eine Wirkung auf das Herz.

Die unter dem Sammelbegriff Herzglykoside zusammengefaßte Medikamentengruppe hat nach der vorherrschenden Lehrbuchmeinung ein gleiches Wirkungsspektrum am Herzen (103,130, 181). Die einzelnen Medikamente dieser Gruppe unterscheiden sich nur in ihren kinetischen Eigenschaften: Wirkungsstärke bzw. Vollwirkdosis, orale Resorptionsquote und -geschwindigkeit, Lipoidlöslichkeit, Eiweißbindung, Wirkungseintritt, Abklingquote, Verstoffwechselung, intestinale und renale Ausscheidungskinetik (103, 130,181).

2.2.2. KARDIALE GLYKOSIDWIRKUNG

Die entscheidende Wirkung der Digitalisglykoside besteht in einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Diese führt in der Therapie der Herzinsuffizienz zu einer Ausschwemmung von Ödemen, zu Abnahme einer Dyspnoe und zur Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Mechanismen der positiv inotropen Wirkung sind noch nicht endgültig geklärt (24,181), eine entscheidende Rolle der Kationen Natrium, Kalium und Calzium ist ausreichend belegt (156,157).

Neben der mechanischen Herzaktion wird auch der elektrische Erregungsablauf des Herzens beeinflußt. Die klinisch in der Regel feststellbare Frequenzsenkung (bei Sinusrhythmus) ist größtenteils als regulative Anpassung an eine verbesserte Herzleistung aufzufassen (18,24,58,165,181,210). Im Gegensatz zum Sinusknoten werden sekundäre Reizbildungszentren stimuliert; als Digitalisnebenwirkung treten ventrikuläre Extrasystolien, oft in Form eines Bigeminus, auf. Nicht so

häufig sind supraventrikuläre, ventrikuläre und AV-Knoten - tachykardien. Besteht vor der Digitalisierung eine Extrasystolie oder eine Bigeminie, so wird diese in über der Hälfte der Fälle zum Verschwinden gebracht oder gebessert (183).

Die Erregungsleitung im spezifischen System wird verlangsamt. Eine Verlängerung des PQ-Intervalls, auch auf Werte über o.2.sec (AV-Block 1. Grades) ist häufig, aber klinisch meist ohne Bedeutung. AV-Blockierungen 2. Grades treten in etwa einem Zehntel der Fälle digitalisbedingter Rhythmusstörungen auf (183). Bei Tachyarrhythmien infolge Vorhofflimmern oder-flatternbewirken Herzglykoside durch die Hemmung der Erregungsleitung in der Regel eine erwünschte ausgeprägte Abnahme der Kammerfrequenz; auch eine Umstellung auf Sinusrhythmus kommt häufiger vor, dagegen ist der gefürchtete Übergang in Vorhofflattern mit 1:1 Überleitung eine Rarität.

Digitalisbedingte Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung treten schon nach therapeutischen Dosen auf. Im EKG sieht man dann muldenförmige oder gestreckt verlaufende ST-Senkungen mit tiefem ST-Abgang, T-Abflachungen oder präterminal negative T-Wellen und eine Verstärkung von U-Wellen oder TU-Verschmelzungswellen. Die relative QT-Zeit wird oft verkürzt (83,171,181).

2.2.3. EXTRAKARDIALE GLYKOSIDWIRKUNGEN

Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur wird durch Herzglykoside direkt erhöht; so wird bei konstanter Durchblutung der Körperperipherie (durch Anschluß des Patienten an eine Herzlungenmaschine) der periphere Gesamtwiderstand vergrößert (164). Diese Wirkung bei Herzinsuffizienz mit erniedrigtem Herzminutenvolumen, etwa normalem arteriellen Mitteldruck und erhöhtem gesamtperipheren Widerstand wird durch die gegenregulatorische Widerstandsabnahme infolge glykosidbedingter Steigerung des Herzminutenvolumens überspielt (125). Die Kapazitätsgefäße verhalten sich wie die Widerstandsgefäße (125). Der Widerstand der Koronargefäße wird nicht wesentlich beeinflußt (14,39,165,181). In einzelnen Untersuchungen an Hunden wurde kurzzeitig eine geringe und mit dem peripheren Gesamtwiderstand korrelierte Erhöhung des

Koronargefäßwiderstands gefunden (215). Für die glykosid-induzierte Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes werden neben vagaler Stimulation und direkter Wirkung auf die Gefäßmuskulatur auch eine direkte Wirkung der Herzglykoside auf die Bronchialmuskulatur mit Abnahme der pulmonalen Compliance verantwortlich gemacht (144).

Die Ödemausschwemmung ist nicht, wie W. WITHERING meint, renal, sondern kardial bedingt. Nur hohe Dosen von Digitalisglykosiden hemmen (bei Injektion in eine Nierenarterie) die tubuläre Rückresorption von Natrium (HYMAN et al. zit. n. 130). Weiterhin wurde eine Verminderung der Aldosteronsekretion durch Digoxin beschrieben (24).

Hohe Dosen von Herzglykosiden wirken im Tierversuch auch kontraktionssteigernd auf quergestreifte (Zwerchfell, ermüdeter Kaumuskel der Ratte) und glatte Muskulatur, (Uterus, Tänien des Colons) (24,181). Digoxin und Digitoxin senken den intraokularen Druck (24).

2.2.4. NEBENWIRKUNGEN UND INTOXIKATIONEN

Die therapeutische Breite von Herzglykosiden ist im Vergleich zu der von anderen Arzneimitteln gering; schon bei Verdoppelung der Erhaltungsdosis treten in zwei Drittel der Fälle Intoxikationszeichen auf (181). Der Übergang von leichten Nebenwirkungen zur Intoxikation ist fließend. Die kardialen Nebenwirkungen - Herzrhythmusstörungen - treten bei vorgeschädigtem Herzen und bei Hypokaliämie häufiger auf und stehen als gefährlichste Störung im Vordergrund; sie werden in 66 bis 95% der Digitalisintoxikationen festgestellt (181). Bei einer epidemischen Digitoxinintoxikation in Veenendaal (Holland) wurden nur bei 48 von 179 Patienten Herzrhythmusstörungen festgestellt (110). Formänderungen im EKG dürfen nicht als Intoxikationszeichen gewertet werden (181), einige Autoren sind hier anderer Ansicht (165).

Gastrointestinale Symtome (Anorexie, Nausea, Erbrechen) sind häufig (50 bis 60% nach 181 , 40 bis 80% nach 110). Durchfälle werden in 6 bis 8% (181) bzw. 41% (110) angegeben. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind einmal abhängig vom Glykosidspiegel (zentrale Wirkung), zum anderen

von der Applikationsweise (lokale Wirkung): nach oraler Gabe, insbesondere der obsoleten galenischen Zubereitung, treten diese Symptome häufiger auf (103,165,181). Zerebrale, visuelle und neuromuskuläre Symptome kommen in 10 bis 15% der Intoxikationen vor (181). In krassem Gegensatz dazu wurden in der holländischen Studie Müdigkeit in 95%, Sehstörungen im Sinne einer Retrobulbärneuritis in 95%, Muskelschwäche in 82%, psychische Alterationen in 65%, Schwindel in 59% und Kopfschmerzen in 45% beschrieben (110).

Die Letalität der Digitalisintoxikation wird mit 0 bis 4% bzw. mit 6 von 179 (110) angegeben. Nach hoher Dosierung und Schnellsättigung zeigten 88 von 450 behandelten Patienten Intoxikationserscheinungen, 25 Patienten = 28% verstarben (161).

2.2.5. KINETISCHE UNTERSCHIEDE DER HERZGLYKOSIDE

Die Kinetik von Herzglykosiden ist bei verschiedenen Spezies unterschiedlich, so haben Strophanthusglykoside bei Katzen und Fröschen die längste und beim Menschen die kürzeste Wirkdauer von allen Glykosiden. (165). Es dürfen daher tierexperimentelle Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen angewendet werden, (47) bezüglich der Resorptionsquote verhält sich die Katze am menschenähnlichsten (165).

Ein umgekehrtes Maß für die Wirkungsstärke ist die Vollwirkdosis. Sie liegt zwischen 0,5 und 2.5 mg und hat per se keine Bedeutung, sofern man ein gleiches Wirkungsspektrum mit konstantem Verhältnis therapeutisch und toxisch wirksamer Dosen annimmt.

Die bekannten Präparate mit niedriger Vollwirkdosis (Strophanthin, Scillaglykoside) haben meist eine schlechte Lipoidlöslichkeit, eine geringe Eiweißbindung (100); einen raschen Wirkungseintritt, eine hohe Abklingquote, eine niedrige orale Resorptionsquote und werden vorwiegend renal ausgeschieden. Substanzen mit einer hohen Vollwirkdosis (Digitoxin, Digoxin und in etwa auch ihre acetylierten und methylierten Derivate) verhalten sich umgekehrt. (181). Dazwischen steht Lanatosid C (76). Nach älteren tierexperimentellen Untersuchungen hat Thevetin, in dem das von uns untersuchte Peruvosid enthalten ist, trotz hoher Abklingquote

eine vergleichweise hohe orale Resorptionsquote (64,165, 181). Die Entwicklung von Präparaten mit einem solchen kinetischen Verhalten erscheint- ihre Wirksamkeit vorausgesetzt - für die Klinik wünschenswert und rechtfertigt zumindest die experimentellen Untersuchungen. Präparate mit fast vollständiger oraler Resorption haben den Vorteil, daß individuelle Schwankungen der Resorptionsquote geringer sind (159,203). (Über Kinetik der Elimination siehe unter Perovosid).

2.2.6. ABHÄNGIGKEIT DER DIGITALISWIRKUNG VON DER AUSGANGSLAGE DES HERZENS. INDIKATIONEN.

Ein therapeutischer Effekt ist mit Herzglykosiden nur zu erzielen, wenn die Kontraktilität des Herzens vermindert ist. Bei einer Herzinsuffizienz ist die glykosidbedingte Kontraktilitätssteigerung am größten (18,181), dies gilt auch bei einer isolierten Rechts-oder Linksinsuffizienz (18,181). Je nach der Pathogenese der Herzinsuffizienz sollen die Erfolgsquoten und die notwendigen Vollwirkdosen etwas verschieden sein. Bei einer vorhergehenden Druckbelastung des Herzens (Hochdruck, Arteriosklerose) wird eine höhere Erfolgsquote verzeichnet als bei vorhergehender toxischer oder metabolischer Myokardschädigung (Myokarditis jeder Genese, Myokardinfarkt, Hypoxie, Thyreotoxikose, Beri-Beri) (181,183). Als mögliche Ursache der verminderten Glykosidwirkung kommen die (z.B. durch Nekrose) verminderte Masse des auf Glykoside ansprechenden Herzmuskelgewebe und eine verminderte Substratversorung der Herzmuskelzellen in Frage. Bei der Thyreotoxikose ist zudem die Kinetik der Herzglykoside beschleunigt (47), so daß auch aus diesem Grund höhere Erhaltungsdosen notwendig werden können. Hohe Erhaltungsdosen sollen vor allem auch bei großen Herzvolumina benötigt werden (49). Bei tachykarder Flimmerarrhythmie wird mit niedrigeren Dosen oft ein guter therapeutischer Effekt erzielt; hier ist der besonders starke zusätzliche Effekt der Frequenzsenkung wesentlich (181,203,204). Der geringere therapeutische Effekt einer Digitalisierung bei einer Herzinsuffizienz infolge eines Herzklappenfehlers (183) kann oft durch die Progredienz des Grundleidens erklärt werden. Außerdem kann beispielsweise eine Mitralstenose kaum vollständig durch eine

Kontraktilitätssteigerung von linkem Vorhof und rechtem Herzen überspielt werden; bei zu rascher Digitalisierung fällt die Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes (181) besonders ins Gewicht.

Diese geringen Unterschiede in der Erfolgsquote und die im Vergleich zur Schwankung des individuellen Glykosidbedarfs geringen Unterschiede der im Mittel notwendigen Dosierung haben praktisch keine Bedeutung für die Indikationsstellung. Unabhängig von der Genese sind bei jeder Herzinsuffizienz Glykoside das Mittel der Wahl. Auch Rhythmusstörungen können versuchsweise mit Herzglykosiden behandelt werden, insbesondere wenn Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder gleichzeitig Anzeichen einer Herzinsuffizienz vorhanden sind.

2.2.7 GLYKOSIDWIRKUNG AM SUFFIZIENTEN HERZEN

1907 berichtete W.STRAUB (205) über "die Elementarwirkung der Digitalisköper" auf den nicht insuffizienten Katzenventrikel. Der Druckanstieg in der isometrischen Kontraktionsphase wurde steiler, der "entwickelte Druck" wurde größer, das Druckmaximum wurde schneller errreicht und die Systolendauer wurde bei gleicher Frequenz verkürzt. MAGNUS und SOWTON (122) fanden 1910 nach Strophantingabe ebenfalls einen schnelleren und höheren Druckanstieg im suffizienten linken Ventrikel des Katzenherzens unter isometrischen Kontraktionsbedingungen.

In den darauffolgenden Jahrzehnten wurde die Wirksamkeit von Herzglykosiden am suffizienten Herzen vorwiegend nach der Wirkung auf das Herzminutenvolumen beurteilt. ANITSCHKOW und TRENDELENBURG (4) fanden 1928 am Herz-Lungen-Präparat des Hundes (nach STARLING) keine Wirkung auf arteriellen Druck, Herzminutenvolumen und Vorhofdruck. Erst bei Erhöhung des Blutangebotes, und unter diesen Bedingungen eher nach Vorschädigung des Herzens durch Barbiturate, ließ sich eine Wirkung nachweisen. Die Autoren schlossen auf eine Wirkungslosigkeit des Strophantins am suffizienten Herzen.

BURWELL et al. (33) beschrieben 1927 eine Abnahme des HMV um 18 % nach Digitalisierung am herzgesunden Menschen; SV und Herzfrequenz nahmen ab. Nach Untersuchungen von BLUMGART (1927, zit. nach 33) änderte sich auch die Blutauswurfgeschwindigkeit nicht wesentlich.

Bei suffizienten Hundeherzen fanden BLUMGART (zit.n.33) und COHN undSTEWART (38) 1928 eine Abnahme des HMV. Letztere stellten aber gleichzeitig mit kymographischen Methoden eine Verkleinerung der Herzgröße und eine Verstärkung der Ventrikelexkursionen fest. Sie unterschieden eine Glykosidwirkung auf die Pumpleistung ("smaller pump") und eine auf die Kontraktion ("extent of contraction"). Die Kontraktionssteigerung hält länger an als die Verminderung des HMV und der Abfall der Herzfrequenz.

Spätere Untersuchungen bestätigten meist die geringe Abnahme des HMV (48, 59, 125, weitere Literatur bei 185) beim gesunden Menschen, teilweise wurde auch eine ausgeprägte Abnahme um fast 50 % (14) oder keine Änderung (221a) gefunden. Einige dieser Untersucher fanden bei herzinsuffizienten Patienten eine Zunahme des HMV (14, 125).

Noch in jüngerer Zeit wurde eine positiv inotrope Glykosidwirkung am suffizienten Herzen abgelehnt; so BLUMBERGER (18), es sei "anerkannt, daß Glykoside nur am insuffizienten Herzen wirken"; oder SCHWIEGK und JAHRMÄRKER 1960 (181): "Die Wiederherstellung der Kontraktionskraft kann selbstverständlich nur dann erkennbar werden, wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt." ROTHLIN und BIRCHER (165) sprachen 1954 sogar von einer "Leistungsminderung des nicht insuffizienten Herzens durch Glykoside."

Nach heutiger Auffassung sagt die aktuelle Pumpleistung des Herzens allein nichts über die Muskelkraft aus, die entscheidenden Parameter der "Muskelkraft" oder "Kontraktilität" wurden bereits in der Einleitung beschrieben.

Soweit die Glykosidwirkung mit geeigneten Parametern untersucht wurde, konnte in der Regel eine Steigerung der Kontraktilität auch am gesunden menschlichen und tierischen Herzen gefunden werden (Lit. bei 159). In der Folge beschränken wir uns auf Untersuchungen am menschlichen Herzen.

Als entscheidender Beweis für die positiv inotrope Glykosidwirkung werden am häufigsten die Untersuchungen von MASON und BRAUNWALD (124) zitiert: Bei Patienten im Alter von 14 bis 45 Jahren mit haemodynamisch nicht bedeutsamen Herzfehlern oder funktionellen Herzgeräuschen, ohne erhöhten enddiastolischen Druck und ohne Anzeichen einer Herzinsuffizienz wurden

vor und in der ersten Stunde nach Gabe von 0.3 - 0.6 mg Ouabain intraventrikulär Druckkurven und ihre erste Ableitung (dp/dt) registriert. Die maximale ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) wurde bei allen 10 Patienten durch Ouabaingabe erhöht. dp/dt_{max} des rechten Ventrikels stieg bei 6 Patienten um durchschnittlich 31,5 % an, dp/dt_{max} des linken Ventrikels (bei 4 Patienten mit unkompliziertem Ostium-secundum-Defekt) um 35,5 %. Die Herzfrequenz nahm etwas ab, und der enddiastolische Ventrikeldruck war in einigen Fällen durch eine Verstärkung der Vorhofkontraktion geringfügig erhöht.

Die Schlußfolgerung der Autoren, daß Digitalisglykoside am gesunden Herzen wirken, ist nicht ohne gewisse Vorbehalte zulässig.

a) Der normale enddiastolische Druck schließt eine Herzinsuffizienz nicht aus (25).
b) In der Arbeit ist nur angegeben, daß die Patienten nicht narkotisiert waren. Auf Befragen gibt J. ROSS jr. aus diesem Arbeitskreis an, daß bei einem Teil der Patienten vor der Untersuchung Barbiturate gegeben wurden (162a).
c) Die Ausgangswerte der ventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeiten sind sehr niedrig: RV dp/dt_{max}: 140 - 291 und LV dp/dt_{max}: 677 -1005 mm Hg/sec. Aus dem gleichen Arbeitskreis sind keine Werte für Normalpersonen auffindbar. BUTISHAUSER et al. (167b) geben für Normalpersonen wesentlich höhere Werte LV dp/dt_{max} an: 1900 $\pm$ 600 mm Hg/sec.
LICHTLEN et al. (112) finden bei 34 Patienten mit schwerer Koronarsklerose einen Durchschnittswert von 2100 mm Hg/sec für LV dp/dt_{max}.
d) Der nach Glykosidgabe in einigen Fällen geringfügig angestiegene enddiastolische Druck könnte über den Frank-Starling-Mechanismus dp/dt_{max} erhöhen.

Weitere Untersuchungen von MASON (123) zeigen, daß bei 10 ähnlichen Patienten auch t - dp/dt_{max} (siehe unter 2.1.3.5) verkürzt wird.

In einer dritten Studie der Arbeitsgruppe BRAUNWALD zu diesem Thema stellten SONNENBLICK et al. (192) bei 6 Patienten fest, daß die Verkürzungsgeschwindigkeit der Ventrikelwand dl/dt

auch bei unveränderten Ventrikeldrucken zunimmt. Den Patienten waren bei einer (erfolgreichen) Korrektur unkomplizierter Septumdefekte röntgendichte Marken auf einen Ventrikel genäht worden, deren Relativbewegungen gegeneinander in späteren Untersuchungen röntgenologisch festgestellt werden konnten. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt des Glykosidversuchs nicht mit negativ inotrop wirkenden Substanzen vorbehandelt.

Mit direkten Methoden konnten auch BUSSMANN et al. (35) bei nicht narkotisierten Patienten mit geringer Druckbelastung des linken Ventrikels eine Zunahme von V_{CE}, dp/dt_{max} und $dp/dt_{max}/IP$ (siehe unter 2.1.3.5) feststellen. Diese Zusammenstellung zeigt, daß Herzglykoside am annähernd normalen, suffizienten menschlichen Herzen positiv inotrop wirken. Untersuchungen mit direkten Methoden am völlig normalen menschlichen Herzen wurden bisher nicht durchgeführt und dürften auch - selbst bei freiwilligen Versuchspersonen - nicht zulässig sein. Daraus ergibt sich die Berechtigung, indirekte Methoden auf ihre Verwendbarkeit im Rahmen dieser Fragestellung zu prüfen.

2.3. PHARMAKOLOGIE VON PERUVOSID

Peruvosid ist ein herzwirksames Glykosid, das unter der Versuchsbezeichnug CD 412 erprobt wurde und in der Zwischenzeit als Encordin ®+ in den Handel gekommen ist.

2.3.1. CHEMIE

Das kristalline Reinglykosid wird aus dem Samen von Thevetia neriifolia Jussieu(gelber Oleander), einem vorwiegend in Indien und Südamerika vorkommenden Strauch aus der Familie der Apocynaceen, gewonnen. DE VRIJ (214) entdeckte 1881 im Samen dieser Pflanze eine glykosidartige Substanz. Später wurde festgestellt, daß Thevetin A und B und Peruvosid enthalten sind. 1958 gelang es RANGASWAMI und RAO (149), Peruvosid in reiner Form darzustellen. Abb.8 zeigt die Strukturformel.

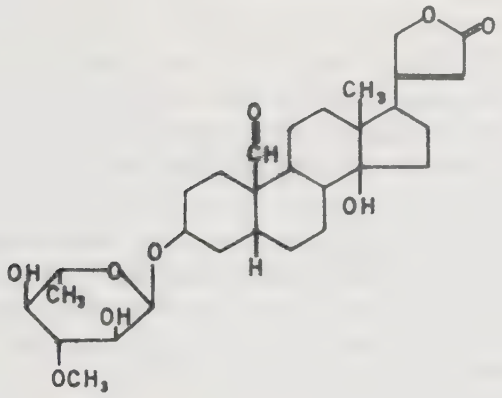


Abb. 8. Strukturformel von Peruvosid (Cannogenin-α-L -thevetosid) (nach 183)

2.3.2. ERSTE UNTERSUCHUNGEN

KOHLI und VOHRA (102) stellten 1969 bei Katzen eine schnelle und gute enterale Resorption und eine qualitativ und quantitativ dem Ouabain ähnliche Wirkung fest. Die Letaldosis

+ Hersteller Fa. E. Merck AG, Darmstadt

beim Meerschweinchen war aber 3 bis 4 mal größer als die des Ouabain. ARORA et al. (7) bestätigten die positiv inotrope Wirkung dieser Substanz am Papillarmuskel der Katze, am Herzlungenpräparat des Meerschweinchens und erstmals auch in einigen klinischen Untersuchungen. SCHORSCHER et al. (176) verglichen die Wirkung von Peruvosid, Ouabain und Proscillaridin auf die Herzfunktion von narkotisierten Hunden und Katzen, die durch Barbiturate oder Phenylbutazon vorgeschädigt waren. Nach etwa gleichen Dosen von Peruvosid und Ouabain wurde die Kontraktilität (gemessen an der maximalen intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt) normalisiert. Am Herzlungenpräparat des Meerschweinchens war Peruvosid etwas weniger wirksam als Ouabain, Proscillaridin war deutlich weniger wirksam. Bei dieser Präparation war das Verhältnis von therapeutisch voll wirksamer Dosis zur Letaldosis (LD 100) für Peruvosid 1:2 und für Ouabain 1:1,35. Für die Letaldosis von Peruvosid beim Meerschweinchen werden Werte zwischen 0.7 (99) und 1.33 mg/kg (133) angegeben; damit steht Peruvosid zwischen Digoxin und Digitoxin (133).

Die Infusionsdauer verschiedener Herzglykoside bis zur LD 100 soll am narkotisiertem Meerschweinchen durch zusätzliche Calciumfusion unterschiedlich beeinflußt werden: die Toxizität von Digitoxin wird erhöht, die von k-Strophanthin und Digoxin nicht verändert oder etwas vermindert. Die Toxizität von Peruvosid und g-Strophanthin wird am Meerschweinchen durch zusätzliche CaCl-Infusion nicht verändert (133). Konsequenzen für die Klinik ergeben sich daraus zunächst nicht.

2.3.3. ENTERALE RESORPTION

Nach intraduodenaler Applikation von Peruvosid wurden Hunde und Katzen bis zum Erreichen der LD 100 intravenös nachtitriert. Es ließen sich enterale Resorptionsquoten von 23% bei Katzen und bis zu 40% bei Hunden feststellen (175). Nach oraler Applikation ist die renale Ausscheidung von tritiummarkiertem Peruvosid bei Meerschweinchen etwa um 50% kleiner als nach intravenöser Applikation (57) (siehe Tab.3). Dieser Anteil dürfte etwa der oralen Resorptionsquote entsprechen. Weitere Vergleichsdaten sind in Tab. 3. dargestellt.

Autor	Spezies	Appl.	Urinausscheidung nach Tg.	in %
Garbe u. Nowak	Meer-	i.v.	8	39
(57)	schweinchen	p.o.	8	17
Hundeshagen et al.	Hund	p.o.	4	17
(84)	Mensch	p.o.	6	18
Kramer et al.	Mensch	p.o.	4	11.5
(101)		i.v.	4	28.3

Tab. 3. Summenausscheidung von Radioaktivität im Urin nach intravenöser und oraler Applikation von ^{3}H-Peruvosid in % der zugeführten Dosis.

Das Penetrationsvermögen von Peruvosid im isoliert durchströmten Jejunum von Ratte und Meerschweinchen ist größer als das von Digoxin und Ouabain. Bei der Ratte wird Peruvosid nur von Digitoxin und beim Meerschweinchen nur von Proscillaridin übertroffen (54).

STORZ (203) behandelte 20 Patienten mit tachykarder Flimmerarrhythmie zunächst intravenös und dann oral mit Peruvosid. Anhand der Abnahme der Kammertachykardie errechnete er eine orale Resorptionsquote von durchschnittlich 52% (40-70%).

SCHELLHORN und KALTENBACH (172) errechneten anhand von EKG-Untersuchungen eine orale Resorptionsquote von 20%. Die methodischen Fehler dieser Arbeit werden in der Diskussion ausführlich besprochen.

ZIPF (237) fand nach dreitägiger Gabe von 0.9 mg/die intravenös bzw. 1.2. mg/die oral eine gleich starke Abnahme der Anspannungszeit undder Herzfrequenz und Zunahme der Austreibungszeit. Da die beiden Patientengruppen (akut bzw. nicht akut aufgetretene Linksherzinsuffizienz) sich sehr stark unterscheiden, ist aus diesem Ergebnis eine quantitative Aussage über die Resorptionsquote nicht möglich.

In klinischen Untersuchungen (90,145,183,208) wird dem Peruvosid im allgemeinen eine " gute orale Resorbierbarkeit " zugesprochen.

2.3.4. KINETIK DER VERTEILUNG UND ELIMINATION

Der Abfall der Serumradioaktivität nach intravenöser Applikation von ^{3}H-Peruvosid ist wie bei anderen Herzglykosiden mehrphasig. Dieser Abfall wird durch die Summe von vier Exponentialfunktionen beschrieben:

a) Nach gleichmäßiger Verteilung der Radioaktivität im Serum fällt der Serumspiegel mit einer Halbwertzeit t/2 von 3 min beim Meerschweinchen (57) und beim Menschen (101) ab. In dieser Zeit diffundiert Peruvosid in den interstitiellen Extravasalraum (101), wahrscheinlich aber auch in die Körperzellen (116). Die Geschwindigkeit dieses Abfalls ist für verschiedene Glykoside mit dem Wirkungsbeginn korreliert.

b) 15-30 min nach Applikation beginnt eine langsamere Phase der Elimination. Die Halbwertzeit dieser Phase ist mit 50 min für das Meerschweinchen (57) und für den Menschen etwas unterschiedlich mit 40 min (101) bzw. 20 min (105) angegeben. In dieser Phase ist schon mit einer Rückresorption des über die Galle ausgeschiedenen Peruvosid zu rechnen, wodurch die Elimination verzögert wird (5 7). Ein entero-hepatischer Kreislauf für Peruvosid wurde von mehreren Autoren nachgewiesen (57,116,175). Die Bindung an zelluläre Proteine dürfte besonders in dieser Phase (3 Std. nach Applikation) ein Gleichgewicht erreicht haben (101).

Bei der Verteilung von Peruvosid im Organismus findet eine Anreicherung in den Ausscheidungsorganen Leber, Darmwand und Niere und besonders in den Ausscheidungsprodukten Gallensaft, Darminhalt und Urin statt. In den meisten Organen ist die Konzentration etwas geringer als im Serum. Die Konzentration von Peruvosid im Herzvorhof des Meerschweinchens ist 15 und 60 min nach iv-Applikation etwa so groß wie die Serumkonzentration (57). Im elektrisch gereizten isoliert schlagenden Meerschweinchenvorhof nimmt die Konzentration allerdings innerhalb von 2.5 Std. auf das 2.5fache der Konzentration der [illegible] Konzentration der Tyrodelösung zu (104).

c) Der Abfall des Serumspiegels in der 3. Phase mit einer t/2 von 210 min (101) beim Menschen, 150 min (57) bzw. 164 min (116) beim Meerschweinchen ist durch renale und enterale Ausscheidung bestimmt. Von dieser Phase an sind die Blutspiegelverläufe bei oraler und intravenöser Applikation qualitativ gleich, Phase a und b sind bei oraler Applikation nicht festzustellen, da der maximale Serumspiegel erst 1Std. nach Applikation erreicht wird (57, 101).

	K	A	Prot.
g-Strophanthin	13.9	59.9	7-10%
Ouabain	12-17	-	8.5 %
Methyl-Digoxin	42.6	97.1	32 %
Digoxin *	33.6	83.3	- %
Peruvosid	60.7	72.3	62 %
Peruvosid **	-	40	- %
Peruvosid ***	-	50-60	- %
Digitoxin	197	224	96 %
Digitoxin ****	-	216	- %

Tab. 4. Die terminale Serumhalbwertszeit verschiedener Herzglykoside bei nierengesunden (K) und niereninsuffizienten bzw. anurischen (A) Probanden, angegeben in Std.
Prot.: Serumeiweißbindung 24 Std. nach Applikation (nach KRAMER et al. (100).
* nach DOHERTY et al. (zit. nach 100)
** nach HUNDESHAGEN et al. (84)
*** nach LAHRTZ und VAN ZWIETEN (105)
**** nach OKITA et al. (142)

d) Nach 12-24 Std. wird die Elimination weiter verlangsamt und verläuft dann mehrere Tage konstant mit einer Halbwertszeit von 40-60 Std. beim Menschen (57,101,106). Für verschiedene Herzglykoside scheint eine positive Korrelation zwischen der terminalen Serumhalbwertszeit und dem im Serum eiweißgebundenen Anteil zu bestehen, wie Tab. 4. zeigt.

Die unterschiedliche Eliminationsgeschwindigkeit in Phase c und d ist am ehesten durch eine Erhöhung nicht nierengängiger bzw. in der Niere rückresorbierbarer Metaboliten von Peruvosid zu erklären. Tatsächlich nimmt die renale Clearance der ^{3}H-Peruvosid-Aktivität langsam von 90 -100 auf 4 ml/min ab (101).

Untersuchungen über den Metabolismus von Peruvosid wurden von LÜLLMANN und SCHAUM (116) am Meerschweinchen durchgeführt. Demnach liegt in den ersten Stunden nach Applikation 20-30% der Radioaktivität des Serums und der Galle als Peruvosidsäure vor, die als C-19-oxydiertes Glykosid pharmakologisch unwirksam ist. Der Anteil von Peruvodisäure im Darminhalt nimmt langsam zu und beträgt nach 6 Std. 100%, der Anteil im Urin liegt in den ersten 6 Std. gleichbleibend bei 10-20%. Eine Stunde nach Applikation findet man in der Leber zunehmend und im Urin von der 3.-6. Std. an zwei weitere noch unbekannte Metaboliten B und C, die also wahrscheinlich in der Leber gebildet und im Urin ausgeschieden werden. Ob der Metabolismus von Peruvosid beim Menschen ähnlich ist, bleibt dahingestellt (47).

KRAMER et al. (100,101) finden eine Diskrepanz zwischen der hohen Abklingquote der Wirkung von 40%/die und der vergleichsweise langsamen Serumelimination in der terminalen Phase (t/2 = 40-60 Std.). Sie versuchen, diese Diskrepanz mit der Metabolisierung von Peruvosid zu kardial unwirksamen Substanzen zu erklären. Da aber die maximale Wirkung von Peruvosid 1 Std. nach iv-Applikation sicher erreicht ist undder Serumspiegel von der 1. bis zu 24. Std. um den Faktor 5 (101), bei oraler Applikation immer noch um den Faktor 2-3 abfällt (101), kann von einer solchen Diskrepanz sicher nicht gesprochen werden.

Der Ausscheidungsweg der Herzglykoside ist von klinischer Bedeutung für Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz. So werden z.B. Strophanthin und Digoxin zu einem großen Teil über die Niere ausgeschieden. Entsprechend fällt bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Serumspiegel langsamer

ab und digitalisbedingte Arrhythmien werden häufiger beobachtet als bei normaler Nierenfunktion. Dagegen ist die Elimination von Digoxin bei Patienten mit Leberzirrhose normal (105). Welcher Anteil von Peruvosid im Urin bzw. Kot ausgeschieden wird, hängt zunächst von der Art der Applikation ab. Bei oraler Gabe ist der Anteil der renalen Ausscheidung naturgemäß geringer, da der nichtresorbierte Anteil von vornherein mit dem Kot ausgeschieden wird. Dies zeigt die aus der Literatur zusammengestellte Tab. 3. deutlich. Aus dem geringen Anteil der Urinausscheidung bei oraler Applikation darf also nicht geschlossen werden, daß " die Ausscheidung über die Niere nur wenig zur Eliminierung des ^{3}H - Peruvosid beiträgt " (84).

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz fällt der Serumspiegel in den ersten zwei Tagen nach einmaliger intravenöser Injektion von Peruvosid genauso schnell ab wie bei lebergesunden Kontrollpersonen. Die renale Ausscheidung (70%) ist größer als bei Kontrollpersonen (40%) oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz (12%). Es scheint, daß die verminderte Galleausscheidung renal voll kompensiert werden kann (105).

Der Serumspiegel ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz 24-72 Std. nach Applikation deutlich höher als bei Kontrollpersonen und Patienten mit Leberzirrhose. Die Halbwertzeit des terminalen Serumabfalls ist fast unverändert (105). KRAMER et al. (101) kommen zu ähnlichen Ergebnissen auch bei anurischen Patienten. Da die Niere nur in der ersten Zeit nach Applikation eine wesentliche Rolle bei der Elimination von Peruvosid spielt, darf aus dem unveränderten terminalen Serumabfall nicht - wie KRAMER et al. dies tun (101) - geschlossen werden, daß Peruvosid bei Niereninsuffizienz nicht kumuliert. Die von LAHRTZ und VAN ZWIETEN (105), aber auch die von KRAMER et al. (101) angegebenen Daten sprechen eindeutig dafür, daß die Dosierung von Peruvosid bei Patienten mit Niereninsuffizienz erheblich zu reduzieren ist, und zwar fast so wie die von Digoxin. Lediglich vom Digitoxin wird behauptet, daß es bei Anurie nicht stärker kumuliert, Strophanthin kumuliert wesentlich stärker als Digoxin und Peruvosid (100). In der Therapie der Herzinsuffizienz bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz hat Peruvosid gegenüber Digitoxin den Vorteil, daß es eine höhere Abklingquote hat.

2.3.5. WIRKUNG AUF DIE HÄMODYNAMIK BEIM MENSCHEN

Bei 17 Patienten mit Ruhe- oder Belastungsinsuffizienz waren 30 min nach intravenöser Applikation von 0.6 mg Peruvosid eine Zunahme des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens und eine Abnahme der Herzfrequenz feststellbar (37).

ZIPF (237) behandelte 40 herzinsuffiziente Patienten 3 Tage mit 0.9 mg/die Peruvosid iv (n=15) oder 1.2 mg/die oral (n=25). In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Abnahme der Umformungszeit (um 0.002 bzw. 0.004 sec), der Druckanstiegszeit (je um 0.005 sec) und (als Summe dieser beiden Parameter) der Anspannungszeit. Die Austreibungszeit wurde in beiden Gruppen um durchschnittlich 0.008 sec verlängert. Die Frequenzsenkung war bei allen Patienten ausgeprägt und betrug zwischen 32 und 60 Schlägen/min.

2.3.6. KLINISCHE PRÜFUNG VON PERUVOSID

Ein bei Herzinsuffizienz vergrößertes Herz (röntgenologisch nachgewiesen) wird bei Dauerbehandlung mit Peruvosid in der Regel verkleinert oder normalisiert (178). In den meisten Fällen wird die Dyspnoe geringer, die Ödemausschwemmung setzt einige Tage nach Behandlungsbeginn ein und eine Leberschwellung bei Rechtsherzinsuffizien wird meist geringer (194).

SCHWIND (183) faßt die Ergebnisse der klinischen Prüfung an 1610 Patienten zusammen. In etwa 1/6 der Fälle zeigte sich nach Peruvosid klinisch keine Wirkung oder eine Verschlechterung, insbesondere bei schweren Graden der Herzinsuffizienz und bei Herzinsuffizienz auf der Grundlage eines Vitiums. Als Kriterien des Therapieerfolges wurden insbesondere eine Ödemausschwemmung, eine Rückbildung anderer Stauungszeichen und der Dyspnoe und die Abnahme einer Tachykardie gewertet. Weiterhin wurden eine Abnahme des Venendrucks und eine Verkürzung einer vorher verlängerten Kreislaufzeit nachgewiesen.

An Nebenwirkungen wurden besonders Übelkeit, Magendruck, Erbrechen und Durchfall beobachtet. Bei 8.9% der behandelten Patienten zwangen diese Nebenwirkungen zum Absetzen der Therapie, bei weiteren 8.4% traten diese Nebenwirkungen nur vorübergehend auf (183). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen traten besonders bei oraler Applikation auf (194,208).

2.3.7. EKG-VERÄNDERUNGEN NACH PERUVOSID

An barbituratgeschädigten Herzen von narkotisierten Katzen und Hunden und am Herzlungenpräparat des Meerschweinchens wurde festgestellt, daß

a) Peruvosid in therapeutischen Dosen keinen Einfluß auf das Reizbildungs- und Reizleitungssystem hat,

b) im Gegensatz zu Ouabain und Proscillaridin toxische EKG-Veränderungen erst präletal auftreten,

c) bezogen auf die positiv inotrope Wirksamkeit, nach Peruvosid Arrhythmien erst bei wesentlich höheren Dosen auftraten als bei Ouabain und Proscillaridin (176).

Die hier tierexperimentell gefundenen im Vergleich zu anderen Herzglykosiden geringeren EKG-Veränderungen wurden klinisch mehrfach bestätigt (90,145,178,194,203,208,237).

1. E.SCHÜTZ stellte anhand der EKG-Analyse von 224 mit Peruvosid behandelten Patienten fest:" Glykosidsymptome im EKG.... sind weitaus seltener als bei anderen Glykosiden ". Es " lassen sich in der Regel keine EKG-Veränderungen beobachten ". " Als besonderes Indikationsgebiet müssen aufgrund dieser Untersuchungen Herzinsuffizienzen mit Überleitungsstörungen, Blockbildern, Extrasystolie und Arrhythmie angesehen werden" (178).

2. In der klinischen Prüfung wurde Peruvosid in 77 Fällen dann eingesetzt, wenn andere Glykoside zu Überdosierungserscheinungen im EKG geführt hatten. Die pathologischen Veränderungen bildeten sich unter Peruvosid in 63 von 77 Fällen zurück. Umgekehrt wurde in 14 Fällen auf ein anderes Glykosid umgestellt, weil sich nach Peruvosid pathologische EKG-Veränderungen zeigten. Es ließ sich nur in 5 dieser 14 Fälle eine Normalisierung des EKG-Befundes feststellten (183).

3. Die Sinusfrequenz wird nach PFUND (145) und SCHÜTZ (178) durch Peruvosid weniger gesenkt als durch Digitoxin. Bei Bradykardie und bradykarder Flimmerarrhythmie wird oft eine Frequenzsteigerung festgestellt (90,145,172,175,178,194), bei tachykarder Flimmerarrhythmie ist die Frequenzsenkung geringer als nach Strophanthin, Digoxin oder Digitoxin (203). Lediglich ZIPF (237) beschreibt eine starke Frequenzsenkung bei allen behandelten Patienten.

4. Die Überleitungszeit bleibt gleich oder wird in Einzelfällen verlängert (90,145,203), SPANG und WULLEN (194) fanden bei 7 von 19 Patienten eine Verlängerung der PQ-Zeit um mehr als 0.02 sec. Die QT-Zeit änderte sich nicht richtungsgebunden (145,178,194,203), auch nicht bei erheblicher Frequenzabnahme (237). Die QRS-Zeit wurde bei 9 Patienten mit Schenkelblockbildern nach Peruvosid einmal verkürzt und blieb achtmal gleich (145). Nach Peruvosid treten Schenkelblockbilder praktisch nie auf. (183).
5. Störungen der Erregungsrückbildung sind im allgemeinen gering (145,178,194,203,237) und imponieren als muldenförmige oder gestreckt verlaufende ST-Senkungen oder präterminale T-Negativität, insbesondere in den linkspräkordialen Wilson-Ableitungen. Es fällt auf, daß die von SCHELLHORN und KALTENBACH (172) bei größenteils nicht herzinsuffizienten Patienten gefundene T-Abflachung von den Autoren, die herzinsuffiziente Patienten mit Peruvosid behandelten, kaum beschrieben wird, z.B. nur bei 4 von 49 Patienten

Vom Hersteller werden für Peruvosid
1. eine intravenöse Vollwirkdosis von 1.1-1.2 mg
2. eine Abklingquote von 40%/die und
3. eine orale Resorptionsquote von etwa 50%
angegeben (183).

2.4. BALLISTOKARDIOGRAPHIE

2.4.1. GESCHICHTLICHER ABRISS

Körperbewegungen simultan mit der Herzaktion beschrieb erstmals PARRY (1825) bei derDarstellung eines Falles von Hyperthyreose, den er 1786 beobachtet hatte. Der Rechtsanwalt J.W. GORDON (1877) registrierte als erster solche Bewegungen mit Hilfe eines an der Decke aufgehängten Bettes über ein Hebelsystem auf einer berußten Trommel. Er beschrieb außerdem, daß sich der Zeiger einer Federwaage mit seinem Herzschlag bewegte. Die GORDON'schen Versuche erklärte C. TROTTER (1877) als Verlagerung des Körperschwerpunktes (center of gravity).

LANDOIS stellte in seinem "Lehrbuch der Physiologie des Menschen" (1880) einen Fall von Aorteninsuffizienz vor, bei dem er wesentlich größere Ausschläge registrierte als bei Normalpersonen. Danach geriet die Methode für längere Zeit in Vergessenheit.

Y. HENDERSON (1905) registrierte - ohne Kenntnisse seiner Vorgänger - kardial verursachte Körperbewegungen mit einer Anordnung ähnlich der von GORDON, während die Versuchspersonen den Atem anhielten oder gleichmäßig laut auf einer Trillerpfeife bliesen. Bei einer Höhenexpedition versuchte er vergeblich, mit dieser Methode Änderungen des Schlagvolumens festzustellen. Ebenfalls ohne Kenntnis früherer Beobachtungen machte der praktische Arzt SATTERTHWAITE 1913 Aufzeichnungen mit dem verlängerten Hebel einer Waage. Der Geophysiker ANGENHEISTER (1928) registrierte - zufällig - Herzaktionen mit einem Seismographen, der neben einem schlafenden Mitarbeiter auf einer Bank stand. 1933 baute der Physiologe ABRAMSON eine Aufhängevorrichtung, bei der das Bett mit einer sehr starren Feder fixiert wurde. Im Gegensatz zu GORDON und HENDERSON, die mit dem frei aufgehängten Bett Schwerpunktverlagerungen registrierten, wurde hier Kraft gemessen (Lit. bei STARR, 201).

Die Bezeichnung "Ballistocardiography" wurde von ISAAC STARR (201) eingeführt. 1936 begann der jetzt noch tätige "Altmeister der Ballistokardiographie" zunächst mit einer Methode nach dem Modell HENDERSON's, das er durch Verminderung der schwingenden Masse und

durch optische Registrierung verbesserte. Diese Methodewird heute als ultraniederfrequente (Ultra Low Frequency, ULF) Ballistokardiographie bezeichnet. Dabei wird Verlagerung von Masse registriert.

Da bei diesem Verfahren die Kurvenform durch die Atmung verzerrt wird, entwickelte STARR ab 1939 die hochfrequente (HF) Ballistokardiographie. Bei diesem Verfahren ist die Auslenkung des schwingenden Systems ein Ausdruck der einwirkenden Kraft (72, 201).

Der von NICKERSON und CURTIS (134, 150) 1944 beschrittene Weg, die Eigenfrequenz des schwingenden Systems der Herzfrequenz anzugleichen und damit einen Mittelweg zwischen HF und ULF Methode zu wählen, wurde später wieder aufgegeben.

Dagegen wird die von DOCK (44) 1949 eingeführte Methode der direkten Ballistokardiographie, bei der die Verlagerung des auf einer starren Unterlage liegenden Körpers registriert wird, wegen der Einfachheit der Methode und des geringen apparativen Aufwands heute noch praktiziert. Diese Methode hat zwei entscheidenden Nachteile: registrierte Größe ist die Verlagerung eines Punktes des Körpers, über Massenverlagerungen kann nichts ausgesagt werden. Weiterhin spielen die Elastizitätsverhältnisse des Körpergewebes eine größere Rolle als bei den anderen Methoden.

Der Frage, wieweit die Eigenschaften des Körpergewebes die kreislaufbedingten Verlagerungen und Kräfte verändern, wurde in den letzten 15 Jahren intensiv untersucht und führte zu Verbesserungen der Methodik. Da bei der indirekten ULF- und HF-Methode die Relativbewegungen von Körper und Unterlage mit abnehmendem Gewicht der Unterlage abnehmen, ist ein geringes Gewicht der Unterlage erforderlich (31,32,151,179).

In einem umfassenden Ansatz wurden die physikalischen Grundlagen der ULF-Methode von BURGER und ABRAHAM NOORDERGRAAF ab 1952 erarbeitet (31,32,137,139). Damit nahm die von STARR anfänglich praktizierte ULF-Ballistokardiographie wieder einen größeren Raum ein und verdrängt heute mehr und mehr die anderen Methoden. Auch durch die Möglichkeit, bei dieser Methode

neben der Verlagerung (Masse x Länge) durch ein- oder zweimaliges Differenzieren auch Impuls (Masse x Geschwindigkeit) und Kraft (Masse x Beschleunigung) gleichzeitig zu registrieren, gab der Methode einigen Auftrieb. Bei der Registrierung von Kraft mit der ULF-Methode spielt die Atmung genausowenig eine Rolle wie bei der HF-Methode; damit ist auch der ursprüngliche Grund zur Entwicklung der HF-Methode hinfällig geworden.

Verschiedene Untersucher gaben Formeln an, mit denen aus dem HF- oder ULF-BKG das Schlagvolumen zu bestimmen oder abzuschätzen sein soll (1, 132, weitere Lit. bei 201). In Deutschland befaßte sich besonders KLENSCH (68,93) mit diesem Problem. Inzwischen sind derartige Versuche nur noch vereinzelt anzutreffen. Das "Auswurfmuster" des Herzens und die elastischen Eigenschaften der großen Arterien und des gesamten Körpers beeinflussen die verwendeten Parameter der BKG-Kurve in so hohem Grade, daß Aussagen über das Schlagvolumen, insbesondere unter pathologischen Bedingungen oder pharmakologischer Beeinflussung, kaum möglich erscheinen (80).

Eine große Anzahl von Autoren versuchte, die Ballistokardiographie in die Diagnostik von Herzfehlern einzuführen. Der Erfolg ist eher bescheiden (Lit. bei 201).

In vier großen Serien konnte statistisch gesichert werden, daß ein - auf das Alter bezogen - pathologisches BKG prognostisch verwertbar ist (Lit. bei 201). Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Ballistokardiographie (nach einer Vereinfachung der Methodik) doch noch in größerem Umfang klinisch eingesetzt wird.

2.4.2. BKG UND ARZNEIMITTELPRÜFUNG

ISAAC STARR hat als erster auf die Möglichkeit hingewiesen, Arzneimittelwirkungen mit dem BKG zu prüfen (199). Nach den gültigen physikalischen Modellen (siehe unten) sind die systolischen BKG-Wellen durch den Blutauswurf bedingt. Der "I"J-Abfall im Verlagerungs-BKG (D in Abb. 9) repräsentiert demnach die Blutauswurfgeschwindigkeit in cranialer Richtung, der IJ-Anstieg im Beschleunigungs-BKG (A in Abb. 9) die

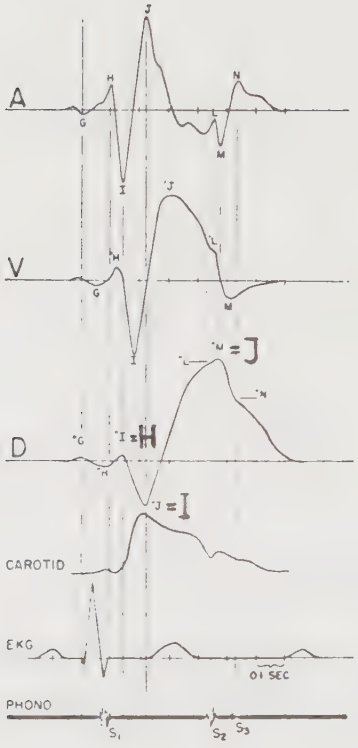


Abb. 9: Synchrone Registrierung eines Beschleunigungs-(A), Geschwindigkeits-(V) und Verlagerungs-(D)-EKG , zusammen mit Carotispuls, EKG und Phonocardiogramm. Die von uns verwendete Nomenklatur wurde mit Großbuchstaben (H,I,J) eingezeichnet. Nach STARR (201)

entgegengerichtete Rückstoßenergie.

Die Beurteilung der Literatur ist duch die Verwendung verschiener BKG-Ableitungen erschwert. Bezüglich der Zeitintervalle gilt in etwa die Synopsis in Abb. 9. Jede der drei Ableitungen (D,V,A) enthält den vollen Informationsgehalt aller drei Ableitungen; bezüglich der Amplituden gilt die Synopsis in Tab. 5:

D	V	A
"I"J-Amplitude	-	-
tan "I"J (=HI)	'I-Amplitude	-
Krümmung in "I	tan 'HI, steiler Abschnitt	I-Amplitude
Krümmung in "J	tan 'IJ	J-Amplitude
-	Krümmung	tan IJ (Jerk)

Nur bei gleichbleibenden Zeitintervallen darf aus einer Amplitudenzunahme in einer Ableitung auf Amplitudenzunahmen auch in den beiden anderen Ableitungen geschlossen werden.

Die Wertigkeit des BKG in Arzneimittelprüfungen ist letzlich nicht anhand der physikalischen Grundvorstellungen, sondern anhand der bisherigen experimentellen Erfahrungen zu beurteilen. Wegen der geringen Anzahl von Untersuchungen am Menschen, insbesondere am gesunden Menschen, werden Experimente an menschlichen Leichen und Tierexperimente in die Literaturübersicht einbezogen.

Nach Untersuchungen von STARR (201) an frischen menschlichen Leichen ist die IJ-Amplitude im A-BKG der Gesamtenergie einer simulierten Systole (rasche Injektion von Blut in die Aorta asc.) proportional, wenn die Diastole bei normaler Pulswellengeschwindigkeit und normalem peripherem Gesamtwiderstand durch abfallenden Druck in der Aorta simuliert wird. Bei gleicher Gesamtenergie wurde die IJ-Amplitude durch abrupten Auswurfbeginn verkleinert und umgekehrt. Das Produkt von maximaler Auswurfgeschwindigkeit und Körpergewicht war der Wurzel aus der IJ-Amplitude proportional (r=0.92 bei n= 50). Änderungen des Schlagvolumens, des Blutdrucks, der Pulswellengeschwindigkeit, des Aortenquerschnitts und der Systolendauer jeweils um mindestens den Faktor vier störten diese Relation nicht. Erhebliche Verzerrungen der obengenannten Korrelation treten ab 0.08 sec. nach Auswurfbeginn auf. Bei Blutdruckanstieg wird I

kaum beeinflußt und erscheint damit als mindestens ebenso guter Kontraktilitätsparameter (201).

Das BKG des Hundes ist aufgrund der anatomischen Lage der Aorta von dem des Menschen etwas verschieden, im ULF-D-BKG ist die I = "J-Welle weniger prominent oder fehlt sogar. Vergleichbar sind deshalb nur Änderungen der Gesamtamplitude. Eine deutliche Amplitudenabnahme wurde bei trainierten Hunden nach Narkose mit allen Narkotika außer Lachgas, ebenso nach Gabe von Acetylcholin, Curare und Pronethalol, nach Cholesterinfütterung über 120 Tage und nach Autotransplantation des Herzens festgestellt. Digitalis führte bei ansteigendem Blutdruck nur zu einer Amplitudenvergrößerung des ULF-A-BKG, nicht des ULF-D-BKG (201).

Vergleichende Untersuchungen mit kymographischen Methoden ergaben gute Korrelationen nur in der ganz frühen Systole (148). Die Amplitude des ULF-A-BKG war gut mit der Beschleunigung des elektromagnetisch gemessenen Aortenflows korreliert; Injektion von Calciumgluconat und Noradrenalin in die Coronararterie, Gabe von Pentobarbital, Coronarligatur und Hypothermie führten bei fehlender oder geringer Änderung des Schlagvolumens zu gleichgerichteten Änderungen der beiden beschriebenen Meßgrößen (235). Weiterhin waren beim Hund die Verkürzungsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels(Strain gauge) sowie die I-Amplitude und die IJ-Steilheit im ULF-A-BKG nach pharmakologisch bedingten Kontraktilitätsänderungen gleichgerichtet; lediglich bei stark ansteigendem Aortendruck wurde nur die BKG-Amplitude kleiner (41).

Ob ein Blutdruckanstieg per se mehr im A- oder mehr im D-BKG eine Amplitudenverminderung verursacht, ist anhand der Literatur nicht zu beantworten.

Über kontraktilitätsabhängige Zeitintervalle im ULF-A-BKG führte PRETORIUS (148) erste Untersuchungen am Hund durch. Im ULF-A-BKG ist H wesentlich vorhofbedingt, entsprechend ändert sich QH mit PQ und ist von der Kontraktilität weitgehend unabhängig. I im A-BKG (im ULF-D-BKG entsprechend "I-H) geht mit dem Beginn des Steilanstiegs der Carotispulskurve synchron. Bei Kontraktilitätssteigerungen werden QI und QA gleichmäßig kürzer (148).

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen an Herzpatienten wurden lange Zeit im wesentlichen anhand einer "Verbesserung" oder "Normalisierung der Kurvenform" beurteilt. Solche "Verbesserungen" wurden in vielen Studien festgestellt nach: Nitriten und Heparin im Angina-pectoris-Anfall, Vineberg-Operation und Training bei coronarer Herzkrankheit, ß-pyridylcarbinol (Ronicol^{R}) und mehrmonatiger fettarmer Diät, operativer Korrektur von Herzklappenfehlern und Shunts, operativer und medikamentöser Therapie bei Hyperthyreose, spezifischer medikamentöser Therapie bei Hypothyreose, M. Addison, arterieller Hypertonie, Infusionstherapie bei dehydrierten Patienten und Sauerstoffinhalation bei Dyspnoe (201).

Nach Herzglykosiden wurde eine "Verbesserung des BKG" nur bei einem Teil der herzinsuffizienten Patienten gesehen, besonders deutlich bei Vorhofflimmern. In einer Doppelblindstudie bei 8 älteren Frauen mit Sinusrhythmus konnte allerdings keinerlei Wirkung gefunden werden (201). Bei Überdosierungserscheinungen wurde das BKG schlechter, bei Digitalisgabe an Herzgesunde nicht verändert oder verschlechtert. STARR selbst glaubt, aus dem BKG könne die Notwendigkeit einer Digitalistherapie beurteilt werden. Er zieht den allgemeinen Schluß "that the condition of the subject plays a vital role in the response to therapeutic agents" (201).

Erste Untersuchungen über Arzneimittelwirkungen am gesunden Menschen wurden ebenfalls von STARR (201) durchgeführt: Adrenalin, Ephedrin, Mecholyl, Urecholin und Amylnitrit führte zu einer Vergrößerung der BKG-Amplitude, meist wurde auch ein Blutdruckabfall festgestellte. Noradrenalin, Naphazolin, Angiotonin und Atropin (i.v.) verkleinerten die BKG-Amplitude und erhöhten den Blutdruck. Sublinguale Gabe von Nitroglyzerin, subcutane Gabe von Pitressin, Strychnin, Atropin, Histamin, Codein, Morphin und Digitalis veränderten das A-BKG nicht.

Nach diesen ersten Untersuchungen wurden mit der Ballistokardiographie lange Zeit - auch am Gesunden - nur arzneimittelinduzierte Schlagvolumenänderungen untersucht, so von Amylnitrit, Methoxamin, Atropin,

tica. HILGER und BEHRENBECK (80) und HILGER (79) beendeten diese Periode, indem sie nachwiesen, daß Vasodilatatoren zwar einen deutlichen HMV-Anstieg bewirken (Fick'sche Methode), daß das aus dem BKG nach KLENSCH (93) bestimmte HMV aber abnimmt oder gleichbleibt.

Zur Beurteilung von Kontraktilitätsänderungen wurde das BKG bis in jüngste Zeit kaum eingesetzt (42), teilweise wohl unter dem Eindruck folgender Aussage KLENSCH (92): "Nur ein sehr geringer unbestimmter Prozentsatz der vom Herzmuskel entwickelten Kraft wird für die Beschleunigung des Körpers und des BKG-Tisches eingesetzt." Das ist sicher richtig und - wenn man die physiologische Funktion des Herzens ein wenig berücksichtigt - auch sehr gut so. Es ist zu fragen, wodurch sich der Prozentsatz der Kraft, der registriert wird, bei der gleichen Versuchsperson verändern soll. Eine Identität von Herzkraft - was immer das ist - und registrierter Meßgröße ist wirklich nicht zu fordern.

DARBY (41) konnte die oben beschriebenen am Hund erhobenen Befunde teilweise auch am gesunden Menschen nachweisen. Ohne Kenntnisse der tierexperimentellen Arbeiten von PRETORIUS (148, siehe oben) verwendete SCHNELLE (173) als erster Zeitintervalle aus dem BKG als Kontraktilitätsindex: QH (= Q"I) nahm nach intravenöser Gabe von Lanatosid C bei Herzgesunden in 23 von 26 Versuchenab, blieb zweimal gleich und nahm einmal geringfügig zu. In 5 Placeboversuchen nahm QH viermal zu und blieb einmal gleich. Der HI-Abfall (α) und der IJ-Anstieg (β) wurdenebenso deutlich steiler. Diese Meßgrößen müssen als die entscheidenen Kontraktilitätsparameter im ULF-D-BKG angesehen werden. Es ist zu bemerken, daß das "BKG-Schlagvolumen" in diesen Versuchen abnahm. Mit gleicher Methodik konnte BENDEL (12) in unserem Labor den negativ inotropen Effekt des ß-Rezeptorenblockers Propranolol bei Herzgesunden nachweisen. W. PIWOWARSKA (146) untersuchte bei 15 herzinsuffizienten Patienten die Wirkung einer oralen Vollsättigung mit Lanatosid C oder Acetyldigitoxin auf ein direktes BKG. Anhand der frühsystolischen Amplituden

(H, I, J, K) und Zeiten (QH, QI, QJ) wurde eine gute Korrelation mit der klinischen Besserung gefunden; eine Ausnahme machten Patienten mit rheumatischen Herzerkrankung.

Insbesondere die Befunde von SCHNELLE (173,174, 120) ließen das BKG für die vorliegende Arbeit nützlich erscheinen; eine Verifizierung der Änderungen von QH durch unabhängige Parameter erschien wünschenswert (198).

2.4.3. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER BALLISTOKARDIOGRAPHIE.

Bei der indirekten Ballistokardiographie liegt die Versuchsperson auf einer Platte, die in der Körperlängsachse beweglich ist. Die Auslenkung des Tisches aus seiner Ruhelage ist in jedem Falle die registrierte Größe. Sie kann über einen widerstandsfreien induktiven Wegaufnehmer gemessen werden (140).

Die in einer waagrechten Richtung des Raumes bewegliche Platte kann an langen Seilen aufgehängt sein oder auf Rollen oder Kugeln gelagert sein oder, wie in Abb.10 dargestellt, an Blattfedern aufgehängt sein (180). Das System der Blattfederaufhängung ist das gebräuchlichste, es wurde auch bei der vorliegenden Arbeit verwendet. Anhand dieses Systems sollen die mechanischen Grundlagen der hochfrequenten, niederfrequenten und ultraniederfrequenten Ballistokardiographie dargestellt werden.

Vorweg seien einige technische Eigenschaften des in Abb. 10 dargestellten Systems beschrieben. Wenn man von rechts oder links gegen die obere Platte (oder die vordere Kante der Blattfeder) drückt, gibt die Blattfeder entsprechend der angewendeten Kraft etwas nach (137).

Die Auslenkung a der Platte bei einer definierten Kraftanwendung K hängt ab von der Art des Federmaterials f inclusive einer Konstanten, von der Länge l der Feder (in Abb. 10 von der vorderen bis zur hinteren Kante), umgekehrt von der Breite b (in der Abb. 10 Höhe) und dem Quadrat der Dicke d der Feder:

$$a = K \times l \times f / b \times d^2$$

(spezielle Form des Hook'schen Gesetzes) (147).

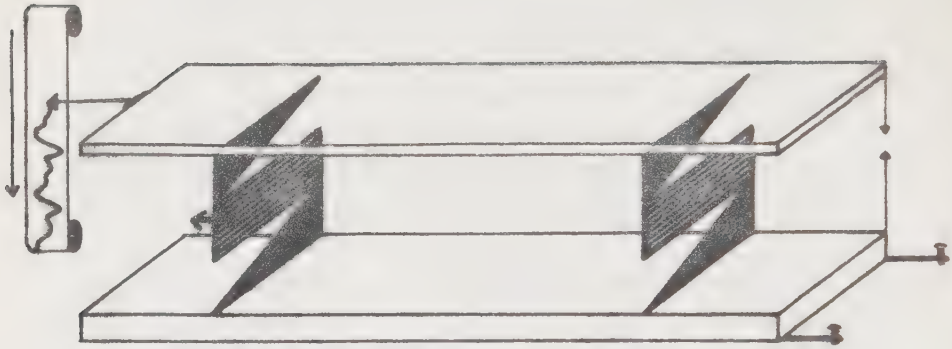


Abb. 10: Schematische Darstellung des verwendeten ULF-D-BKG-Systems. Näheres siehe Text.

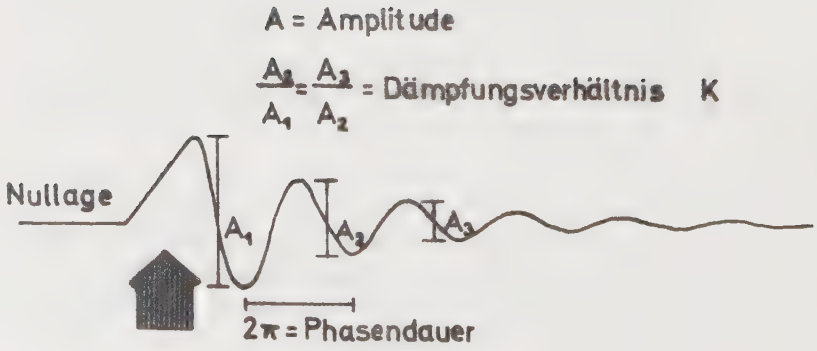


Abb. 11: Dämpfungsverhältnis K. Näheres siehe Text. Nach POHL (147)

Die Kraft, die notwendig ist, um eine bestimmte Auslenkung zu bewirken, ist der statische Eichfaktor $D = K / L$ (147).

Je größer die für eine bestimmte Auslenkung aufzuwendende Kraft ist, umso größer ist die Elastizität der Feder, umso größer ist die Rückstellkraft und umso rascher bewegt sich das Federende bei plötzlichem Aufhören der Kraft wieder in die Ruhelage zurück, überschwingt diese und schwingt sinusförmig mit gleichbleibender Frequenz, aber abnehmender Amplitude nach. Diese Frequenz nennt man die Eigenfrequenz der schwingenden Teile; sie ist hoch bei einer hochelastischen = starren Feder mit hoher Rückstellkraft und zudem umgekehrt proportional dem Gewicht der schwingenden Teile.

Wie lange Platte und Feder nach Auslenkung aus der Nullage nachschwingen, wird durch den Dämpfungsfaktor K bestimmt (s. Abb. 11). Er ist definiert durch das Verhältnis der Amplitude zweier aufeinanderfolgender Schwingungen: $K = A_2/A_1 = A_3/A_2$. Die Nachschwingung klingt rasch ab (kleines Dämpfungsverhältnis), wenn die Reibung groß ist.

Die durch die Auslenkung dem schwingenden System mitgeteilte Energie ändert dabei ständig ihre Form: in der Nullage ist die Geschwindigkeit groß und die Deformation der Feder Null, alle Energie liegt als kinetische Energie vor. An den Endpunkten der Schwingungen sind Geschwindigkeit und kinetische Energie Null, alle Energie liegt als potentielle Deformationsenergie vor. Da die Feder sich, nachdem die Schwingung ausgeklungen ist, wieder in die Nullage einstellt, geht keine Deformationsenergie verloren. Die gesamte Energie der Auslenkung wird durch die Reibung während mehrerer Schwingungen in kalorische Energie umgewandelt.

Die bisher beschriebene Reaktion von Feder und Platte auf eine von außen einwirkende Energie entspricht nicht ganz den Verhältnissen, die bei der Aufzeichnung eines indirekten Ballistokardiogramms herrschen. Hier liegt der Patient auf der Platte; Patient, Platte und Feder sind als geschlossenes System zu betrachten, auf das von außen keine positive Kraft einwirkt. Zur Vereinfachung sei zunächst angenommen, daß Patient und Platte

aneinander fixiert und nicht gegeneinander verschieblich sind. Die im Körper durch die Herzaktion verursachte Bewegung von Herz und Blut muß als actio eine ihr entgegengerichtete reactio der übrigen Masse des geschlossenen Systems bewirken.

Die "actio" einer Bewegung von Masse ist zu beschreiben durch dieAbleitungen des Produkts aus Masse und Bewegung über die Zeit.

1) Masse	M	
2) Masse x Weg	M x l = S	= Schwerpunktverschiebung = Verlagerung
3) Masse x Geschwindigkeit	M x v = J	= Impuls = s/t bzw. ds/dt
4) Masse x Beschleunigung	M x b = E	= Energie = J/t bzw dJ/dt bzw. s/t^2 bzw. d^2s/dt^2

Durch einmalige Differenzierung von Verlagerung ergibt sich Impuls, durch doppeltes Differenzieren Energie. Umgekehrt ergibt sich durch einmaliges Integrieren der Energie der Impuls, durch doppeltes Integrieren die Verlagerung (137). Abb. 9 zeigt ein ULF-Verlagerungs -BKG (D) zusammen mit seinen beiden Ableitungen (V und A). In dieser Abb. sind die Kurvenpunkte nach den Empfehlungen der "American Heart Association" und der "European Society for Ballistocardiographic Research" bezeichnet. Die von uns verwendete Terminologie für das Verlagerungs-BKG (groß eingezeichnete Buchstaben H, J, I) wird zu Zeit noch überwiegend verwendet. Die beschriebenen Parameter der Massenbewegung (M, S, J, E) bleiben in einem geschlossenen System quantitativ erhalten. Beim Impuls bleibt auch die Richtung (bzw. die vektorielle Komponente in einer bestimmten Richtung) erhalten.

3. EXPERIMENTELLE VORUNTERSUCHUNGEN ZUR METHODIK

3. 1. DAS BALLISTOKARDIOGRAPHIESYSTEM

Bei der im vorhergehenden Kapitel dargestellten Anordnung zur Registrierung eines ULF-Ballistokardiogramms ist die Platte nur in der Längsachse beweglich; die Untersuchungen beschränken sich auf Bewegungen in dieser einen Achse.

3.1.1. MODELLUNTERSUCHUNGEN MIT SINUSSCHWINGUNGEN

Ein geeignetes Modell zum Studium der einzelnen Parameter des Bewegungsablaufes ist eine Sinusschwingung, da sich durch Differentiation oder Integration einer Sinusfunktion immer wieder eine Sinusfunktion ergibt, die gegenüber der ursprünglichen nur phasenverschoben ist (147). Eine über die Zeitachse sinusförmige Verlagerung einer Masse M in der Längsachse der Platte des Ballistokardiographen kann man experimentell ohne Schwierigkeiten erhalten, indem man die Scheibe eines auf die Platte fixierten Drehschwinggebers mit der exzentrischen Masse M (Abb.12 links) in rotierende Bewegung versetzt (180).

Die maximale Verlagerung ist immer dann erreicht, wenn sich die Masse M gerade durch die Längsachse der Platte (a bzw. c in Abb. 12) bewegt. Die Verlagerung aus der Nullage ist dann M x r, die Gesamtamplitude derVerlagerung ist entsprechend 2rM und die Verlagerung aus der Nullage ist zu jedem beliebigen Zeitpunkt $M \times r \times \sin \alpha$, wobei α der Winkel zwischen der Querachse der Platte und der Verbindungslinie zwischen Mittelpunkt der Scheibe und Mittelpunkt der Masse M ist (31, 32, 137).

Der Impuls ist in Punkt a Null, da die Geschwindigkeit in der Längsachse Null ist. Die Energie ist in diesem Punkt maximal, da die Geschwindigkeit sich hier in der Richtung umkehrt und sich am stärksten ändert. Die Maximalwerte von Verlagerung und Energie sind um 180° phasenverschoben, also einander immer entgegengerichtet. Im Punkt b bzw. d der Abb. 12 ist die Verlagerung 0, der Impuls maximal und die Energie 0 (31, 32, 137).

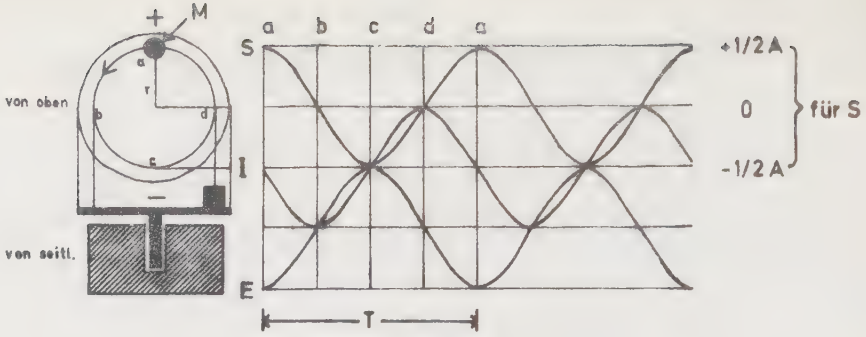
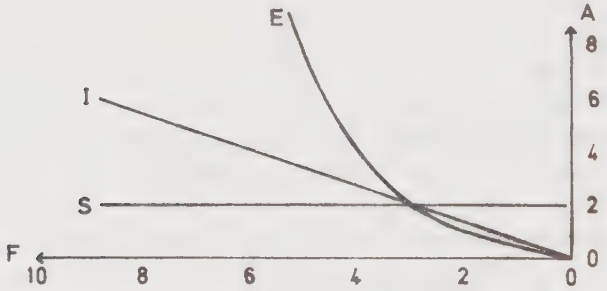


Abb. 12: Phasenverhältnis von Schwerpunkt (S), Impuls (I) und Energie (E) einer Sinusschwingung. A = Amplitude. Links Drehschwinggeber von oben und von seitlich gesehen. M = rotierende Masse, r = Radius.



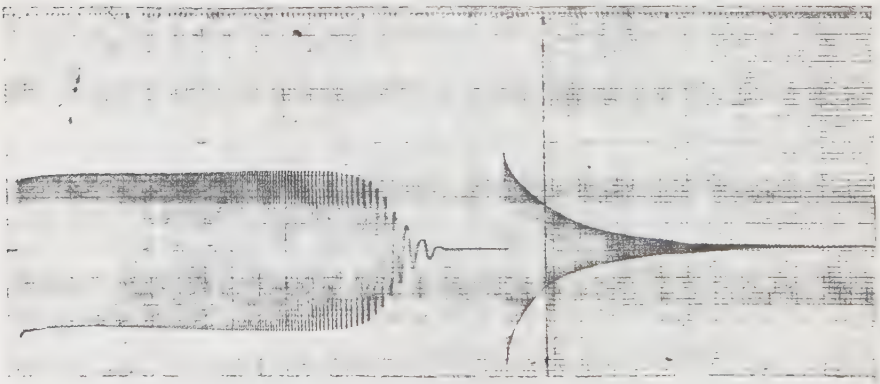


Abb. 13: Amplitudenverhältnis von Schwerpunkt (S), Impuls (I) und Energie (E) einer Sinusschwingung in Abhängigkeit von der Schwingungsfrequenz . Oben schematisch. Unten für S (links) und E (rechts) nach Originalregistrierungen.

Das Verhältnis von Verlagerung, Impuls und Energie läßt sich durch Sinusfunktionen beschreiben, wobei einmalige Ableitung (z.B. Verlagerung Impuls) einer Phasenverschiebung um 90° = T/4 entspricht. Die Amplitude der Parameter S, J und E ist in verschiedener Weise von der Rotationsgeschwindigkeit der Masse M abhängig.

1) Die Amplitude der Verlagerung $S = M \cdot r \cdot \sin\alpha$ ist unabhängig (s.Abb. 13) von der Rotationsgeschwindigkeit. Bei linearer Abnahme der Schwingungsfrequenz bleibt die Amplitude der Verlagerung konstant. (siehe Abb.13:S)
2) Der Impuls $I = dS/dt$ ist direkt proportional der Umdrehungsgeschwindigkeit. Bei linearer Abnahme der Schwingungsfrequenz nimmt die Amplitude des Impulses linear ab (siehe Abb. 13:I).

Damit sind die Voraussetzungen gegeben, einen auf die Platte einwirkenden Bewegungsablauf mit Hilfe der Begriffe Frequenz, Phasenlage und Amplitude exakt zu beschreiben. Bestimmt man simultan die durch die Bewegung des Excenters verursachte Tischbewegung und beschreibt man sie mit den gleichen Begriffen, so ist genau feststellbar, was wirklich gemessen wird (31, 32, 137).
Einerseits kann man die excentrische Masse des Drehschwinggebers als Erreger und Platte mit Feder als Resonator in einem geschlossenen System betrachten. Andererseits kann die Platte als Meßfühler betrachtet werden, der die Kraft des Erregers registriert.

1) Ist die Feder hochelastisch (große Rückstellkraft und hohe Eigenfrequenz) und die Masse der Platte gering, dann ist die Auslenkung der Platte klein, aber die Amplitude der Auslenkung ist proprotional der einwirkenden Kraft. Hat die zu registrierende Kraft über die Zeit einen sinusförmigen Verlauf, dann gelten die genannten Aussagen nur, wenn die Erregerfrequenz wesentlich kleiner als die Eigenfrequenz des Resonators ist.

Betrachtet man Erreger und Resonator als geschlossenes System, so erscheinen die Verhältnisse zunächst paradox: Die Verlagerung von Erreger und Resonator sind zu jedem Zeitpunkt gleichgerichtet, d.h. in gleicher

Phasenlage, und es wird Energie (2. Ableitung der Verlagerung) des Erregers registriert. Die Verlagerung von Erreger und Resonator sind als actio und reactio einander entgegengerichtet, d.h. um 180° phasenverschoben. Durch die mechanischen Eigenschaften des Systems wird die Platte nochmals um 180° phasenverschoben. Durch doppelte Phasenverschiebung um je 180° besteht dann gleiche Phasenlage von Verlagerung des Erregers und des Resonators.

Betrachtet man nur die Kinetik eines Bewegungsablaufes, dann können nicht gleichzeitig Energie-, Impuls- und Schwerpunktserhaltungssatz gelten, denn dann müßten die Verlagerungen und ihre erste und zweite Ableitung einander proportional sein. Grundsätzlich gilt bei elastischem Zusammenstoß der Energieerhaltungssatz, bei unelastischem Zusammenstoß der Impulserhaltungssatz; der Schwerpunktserhaltungssatz gilt nur in geschlossenen Systemen (147).

Die hier beschriebene Anordnung entspricht dem System der hochfrequenten Ballistokardiographie, wo aufgrund der hohen Rückstellkraft der Feder Energie (= Kraft) registriert wird (140).

2) In einem System, in dem Erreger- und Eigenfrequenz des Resonators gleich sind, hinkt die Bewegung des Resonators - verglichen mit dem unter 1 geschildertem Aufbau - um 90° nach. Damit wird nach der Phasenlage das Integrationsprodukt der Energie, nämlich Impuls registriert. Die Amplitude der Auslenkung ist sehr hoch, da Rückstell- und kinetische Kräfte sich aufschaukeln, bis ein Gleichgewicht mit den Reibungskräften hergestellt ist. Bei gleicher Reibung ist die Amplitude der Tischauslenkung proportional der Masse und Rotationsgeschwindigkeit des Erregers, also dem Impuls und umgekehrt proportional der Masse des Resonators. Diese Anordnung entspricht etwa der (nicht mehr gebräuchlichen) niederfrequenten Ballistokardiographie. Registriert wird dabei der durch die Herzaktion ausgelöste Impuls.

3) Ist die Erregerfrequenz wesentlich größer als die Eigenfrequenz des Resonators, dann ist die registrierte Auslenkung der Platte (= Resonator) nochmals um 90° phasenverschoben. Registriert wird nach der Phasenlage

das Integrationsprodukt des Impulses, nämlich die Verlagerung des Erregers. Verlagerung von Erreger und Resonator sind entsprechend dem Schwerpunktserhaltungsgesetz entgegengerichtet. Die Schwingungsamplitude des Resonators ist proportional der Masse und der Auslenkung des Erregers, umgekehrt proportional der Masse des Resonators entsprechend der Formel $m_1 x l_1 = m_2 x l_2$. Exakt wird Verlagerung nur dann registriert, wenn Erreger und Resonator wirklich ein geschlossenes System sind, d.h. wenn die Kopplung (über die Feder) an die Umgebung widerstandsfrei ist. Das würde bedeuten, daß die Rückstellkraft der Feder Null und damit die Eigenfrequenz Null ist.

Da bei der ULF-Ballistokardiographie die Registrierung der Verlagerung des Körpers ausgemachtes Ziel ist, müßte der Ballistokardiograph möglichst diesem idealen Aufbau entsprechen: Die Erregerfrequenz ist durch den Ablauf der Herzaktion vorgegeben, die Annäherung der Eigenfrequenz und der Rückstellkraft an den Idealwert Null ist durch die Anforderungen an die Stabilität der Feder, die ja den Probanden auch tragen muß, begrenzt (179).

In praxi wird also immer eine Größe registriert, die in der Phasenlage der Verlagerung des Erregers etwas voraneilt und in der Amplitude etwas überhöht ist. Entscheidend für die Beurteilung des Ballistokardiographiesystems ist nun, wie groß diese Fehler bei verschiedenen Frequenzen sind.

3.1.2. EIGENFREQUENZ

In die Fehlergröße geht als erster Faktor die Eigenfrequenz ein. Sie ist bei vorgegebener Feder abhängig vom Gewicht der Platte, wobei das Gewicht des Probanden zu addieren ist, denn Platte und Körper werden als Einheit betrachtet (31, 32, 137, 179).

Um die Eigenfrequenz des verwendeten Systems für verschiedene Auflagegewichte zu ermitteln, wurde die Platte, die inclusive Aufhängung ein Gewicht von 20 kg hat, zusätzlich mit 29, 53 und 76 kg (Stahlplatten, große rauhe Auflagefläche) belastet. Dann wurde die Platte durch ein vom Fußende gegen die Platte schlagendes Pendel ausgelenkt (der erste nach oben gerichtete Aus-

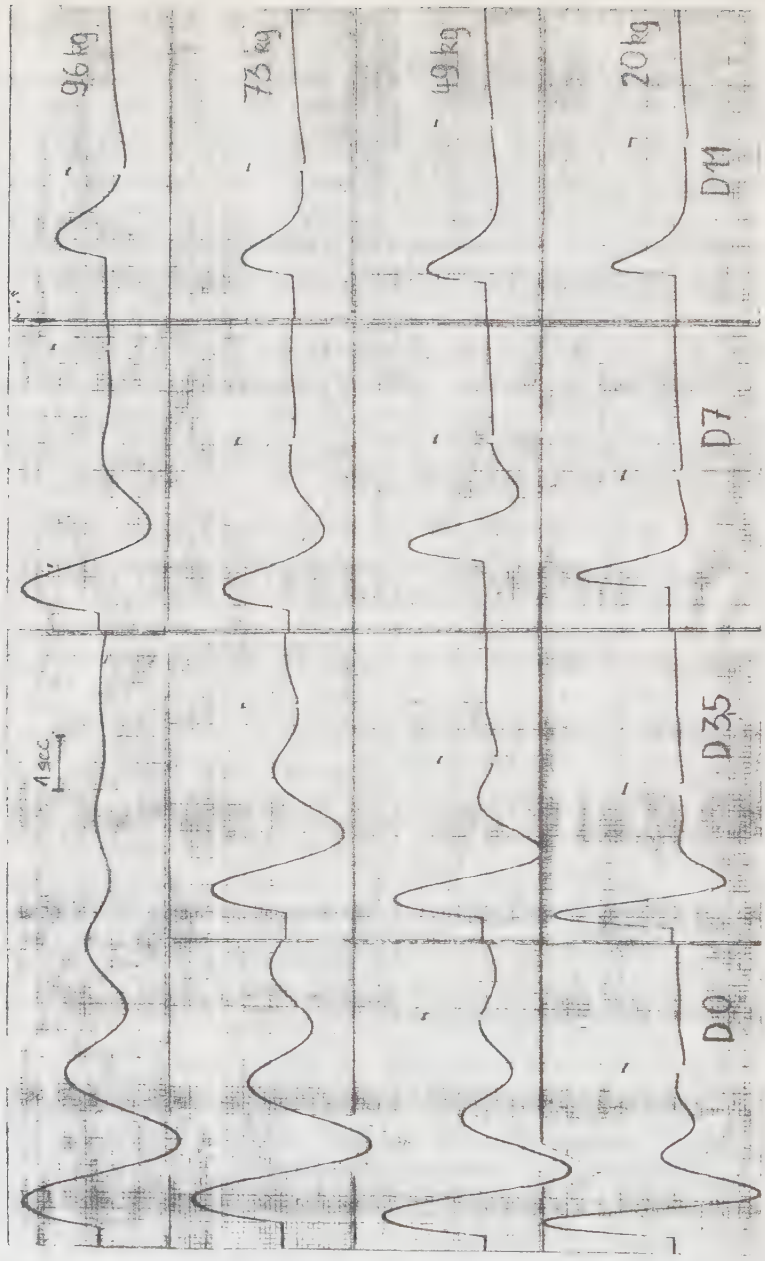


Abb. 14: Dämpfungsverhältnis K (vgl. Abb. 11) und Eigenfrequenz des BKG-Systems nach Auslenkung aus der Nullage (erster Ausschlag nach links) in Abhängigkeit von der Dämpfung (D, von unten nach oben) und von der schwingenden Masse (in kg, von rechts nach links). Die flachen Schwingungen sind durch das Schreibsystem verzerrt (s. unter 3.2.2 und 3.2.3). Näheres siehe Text.

schlag in der Abb. 14), worauf sie mit der Eigenfrequenz ausschwingt. Bei Belastung der Platte mit 76 kg (obere waagrechte Zeile der Abb. 14) ist die Eigenfrequenz nur etwa halb so groß wie ohne Auflagegewicht (untere Zeile der Abb. 14).

In Abb. 14 sind die sehr tieffrequenten Schwingungen durch die Eigenschaften des elektrischen Teils des Registriersystems etwas verzerrt, so daß die gleichbleibende Frequenz nicht zur Darstellung kommt.

3.1.3 DÄMPFUNG

Wird durch eine regulierbare Öldämpfung die Bewegung der Platte gedämpft, ändern sich fast alle beschriebenen mechanischen Faktoren.
a) Der Dämpfungsfaktor K wird kleiner (in der Abb. 14 von links nach rechts).
b) Die Eigenfrequenz wird geringgradig kleiner (s. Abb.14).
c) Bei gleichbleibender Energie des Anstoßes wird die Auslenkung kleiner (siehe Höhe des ersten Ausschlages in Abb. 14) d.h. der statische Eichfaktor K/L wird größer.
d) Der Einfluß der Dämpfung auf dem

3.1.4 AMPLITUDENFREQUENZGANG

wurde mit folgender Versuchsanordnung ermittelt: Auflagegewicht 76 kg, Anwerfen des Drehschwinggebers, dessen Excenter dann mit abnehmender Frequenz kreist, Schwingungen gleicher Frequenz (2 Hz, 1 Hz) sind übereinander angeordnet.
α) Die Amplitude wird im Bereich hoher Frequenzen (2 Hz durch verstärkte Dämpfung (von oben nach unten) nur ganz wenig verkleinert.
ß) Die Amplitudenüberhöhung bei Erregerfrequenzen gleich und nahe der Eigenfrequenz wird durch Verstärkung der Dämpfung von 0 auf 6 Skalenteile (SKT) vermindert. Eine Dämpfung von 8 SKT verhindert gerade jede Amplitudenüberhöhung und ist dadurch als "kritische Dämpfung" definiert.
γ) Bei überkritischer Dämpfung (D = 10 SKT) beginnt die Amplitudenabnahme schon bei Frequenzen, die größer als die Eigenfrequenzen sind.
δ) Die Frequenz mit maximaler Amplitude wird mit

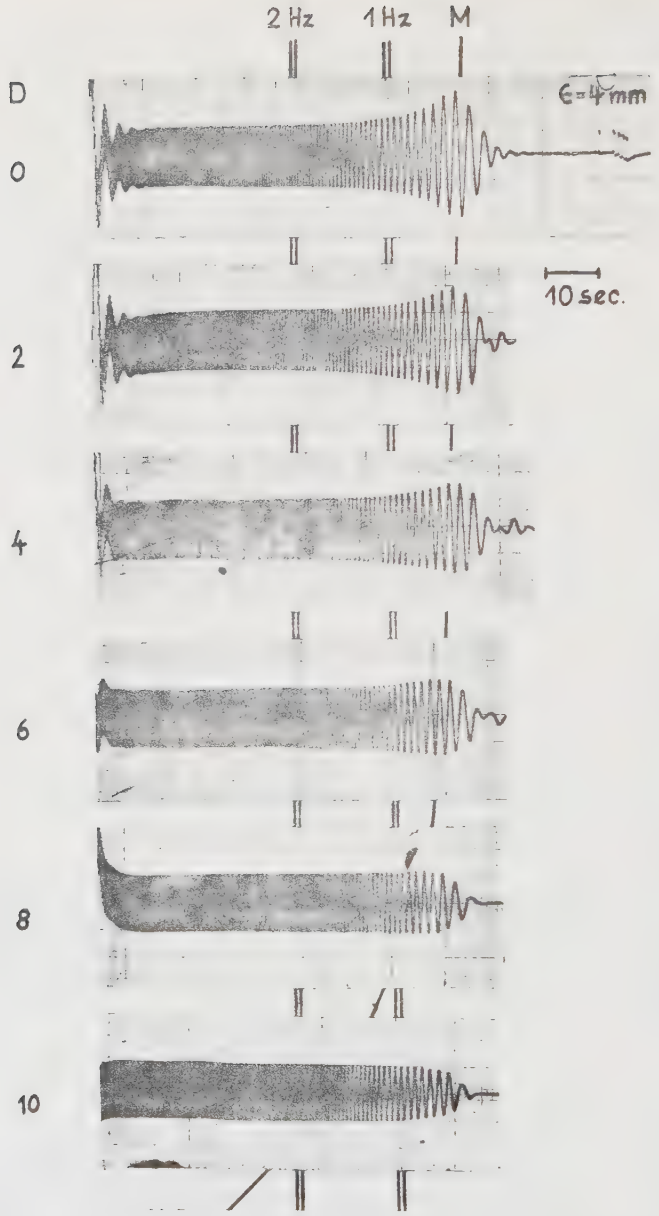


Abb. 15: Überschwingen bei unterkritischer Dämpfung (D). Gleiche Frequenzen sind übereinander angeordnet. Die mit M bezeichnete Linie verbindet die Frequenzen mit maximaler Amplitude. Ganz links jeweils Überlagerung von Schwingungen mit der Eigenfrequenz des Systems. E = Eichimpuls.

stärkerer Dämpfung in den Bereich höherer Frequenzen verschoben. Dieser Effekt ist in der Abb. 15 durch die mit M bezeichnete Linie, die besonders im Bereich starker Dämpfung nach links abweicht, dargestellt.
Für die amplitudengetreue Registrierung der Verlagerung ist demnach kritische Dämpfung optimal.

e) Der Einfluß der Dämpfung auf den

3.1.5 PHASENFREQUENZGANG

besteht in einer stärkeren Phasenverschiebung bei stärkerer Dämpfung, wenn Verlagerung gemessen wird.

Dieser Effekt wurde für das benutzte System durch folgende Versuchsanordnung untersucht. Die Platte wurde entweder nur mit dem Drehschwinggeber (a) oder mit 69 kg (b,c) belastet. Die Dämpfung wurde etwas überkritisch (bei a 5 SKT, bei b 9 SKT) oder sehr unterkritisch (bei c 0 SKT) eingestellt.

Tab. 6

Zahlen zu Abb. 16

	1	2	3	4	5	
Phasendauer =	260	380	620	1020	1750	millisec
Frequenz	3.85	2.26	1.61	0.98	0.57	Hertz
mechan.Phasen-	2	4	10	39	210	millisec
verschiebung	0.77	1.02	1.67	3.90	12.00	%
	2.8	3.7	6.0	14.0	43.3	Grad
elektr. Phasen-	1.5	3	7	18	51	millisec
verschiebung	0.58	0.79	1.13	1.76	2.90	%
	2.0	3.0	4.1	6.4	10.5	Grad
gesamte Phasen-	4.8	6.7	10.1	20.4	53.8	Grad
verschiebung						

Die Abb. 16 zeigt Originalkurvenausschnitte der Anordnung c. Registriert wurden mit 100 mm/sec Papiergeschwindigkeit simultan (von oben nach unten)
1) die Verlagerung der Platte über eine Trägerfrequenzmeßbrücke (verzerrungsfrei, siehe weiter unten) und
2) die Verlagerung der Platte über den Wechselstromeingang (verzerrt)
3) Der Durchgang des Excenters durch die Längsachse der

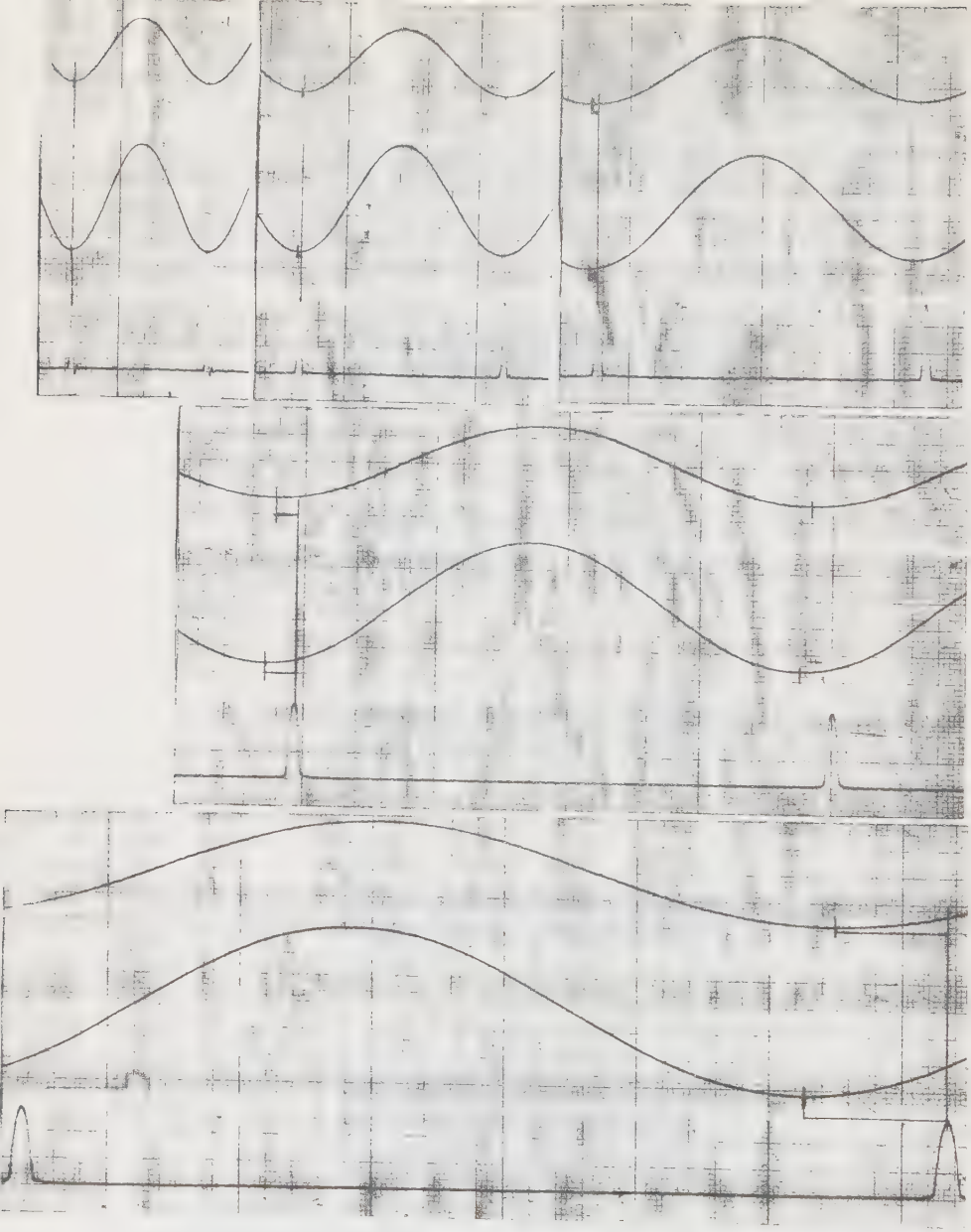


Abb. 16: Phasenverschiebungen durch das mechanische (jeweils untere gegen obere Zeile) und das elektrische (jeweils mittlere gegen obere Zeile) System in Abhängigkeit von der Schwingungsfrequenz. Zugehörige Daten in Tab. 6. Näheres siehe Text.

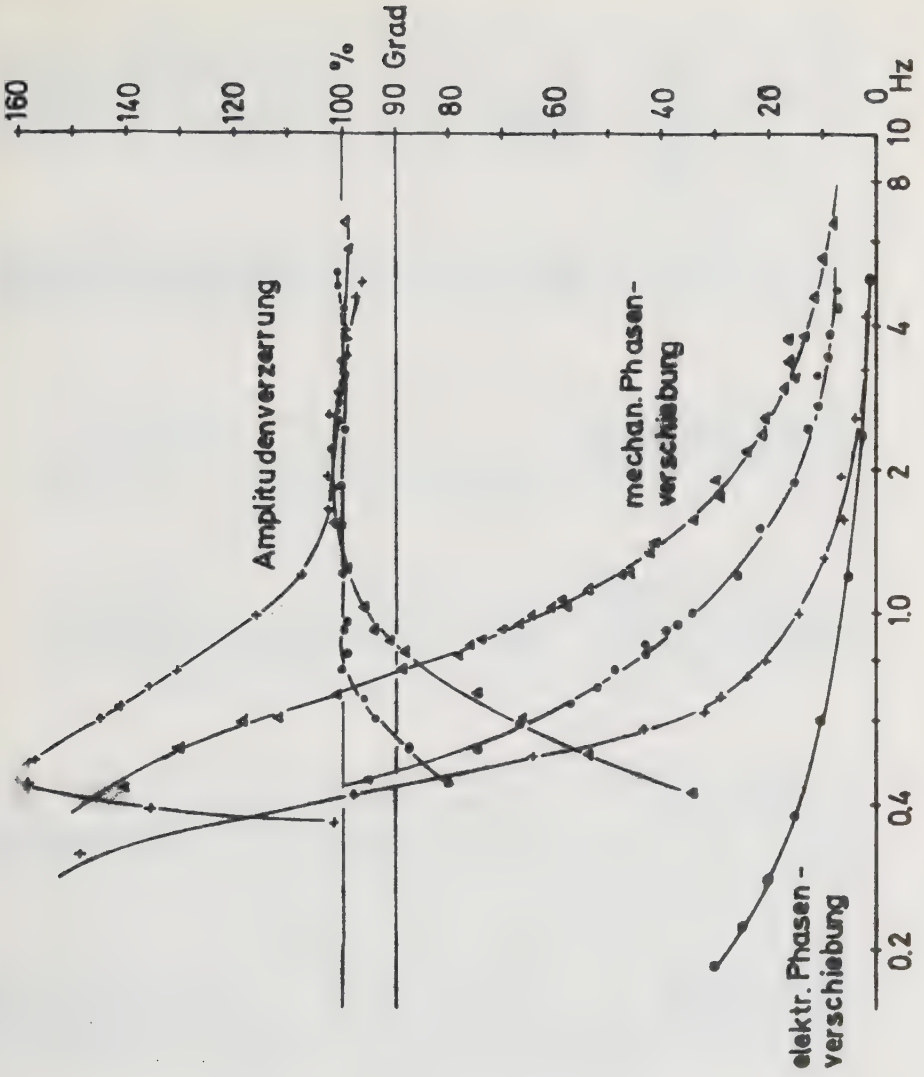


Abb. 17: Phasen- und Amplitudenverzerrungen bei verschiedener Dämpfung und verschiedenem Schwinggewicht.

- △ Dämpfung D 5 , Schwinggewicht 2.4 kg
- ○ Dämpfung D 9 , Schwinggewicht 71.4 kg
- \+ Dämpfung D 0 , Schwinggewicht 71.4 kg
- • Phasenverschiebung des elektrischen Systems.

Platte (Kopfende) photoelektrisch mit einer Altmann-Kapsel (2).
Die Vorverschiebung der Minima des oberen Kurvenzuges gegen die Spitze der Impulse der unteren Kurve entspricht der Phasenverschiebung von Excenter (Erreger) und Platte (Resonator).

Die zusammengefaßten Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb. 17 dargestellt. Der Phasenfrequenzgang ist durch die von unten rechts nach oben links verlaufenden Kurven dargestellt, der Amplitudenfrequenzgang durch die oben rechts beginnenden Kurven.

1. Ist die schwingende Masse klein, dann ist die Eigenfrequenz (definiert durch die Phasenverschiebung von 90°) hoch (0.75 Hz bei a). Bei Belastung mit 70 kg (entsprechend etwa dem Gewicht der Versuchspersonen) und entsprechender Dämpfung wie bei a ist die Eigenfrequenz wesentlich niedriger (0.46 Hz bei b). Die Kurven des (Amplituden- und) Phasenfrequenzgangs sind im Verlauf annähernd gleich und bei logarithmischer Auftragung der Frequenz nur in der Frequenzachse parallelverschoben.

2. Bei gleicher Belastung und verschiedener Dämpfung (b und c) ist die Eigenfrequenz fast unverändert, die Kurve des Phasenfrequenzganges verläuft bei unterkritischer Dämpfung aber wesentlich steiler. Das bedeutet, daß die Phasenverschiebung bei Frequenzen, die größer sind als die Eigenfrequenz, umso größer ist, je größer die Dämpfung ist.

3. Bei gleichzeitiger Betrachtung der zugehörigen Amplitudenfrequenzgänge zeigt sich, daß größere Dämpfung den Amplitudenfrequenzgang günstig und den Phasenfrequenzgang ungünstig beeinflußt

Wir wählten daher für unsere Versuchsserie eine etwas unterkritische Dämpfung mit einer Amplitudenüberhöhung von 10%, entsprechend etwa D 8 in Abb. 15

3.1.6 MITTELLAGE DES SCHWINGTISCHES

Das schwingende System (Abb.10) muß genau in der Waagerechten justiert sein. Eine Kontrolle mit einer Wasserwaage ist einfach. Bei jedem einzelnen Versuch müssen die Stellschrauben (in Abb.10 unten rechts)

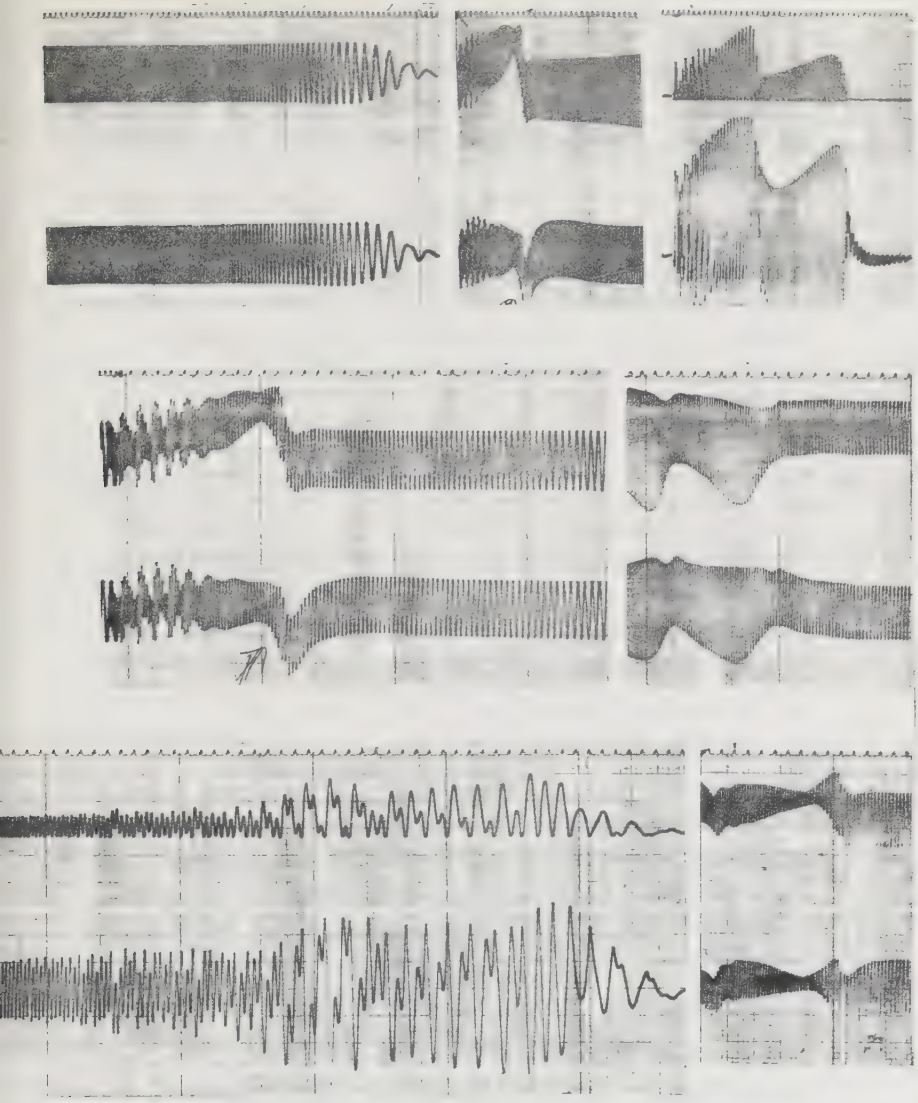


Abb. 18: Amplituden- und Formverzerrungen durch unkorrekte Einstellung des Schwingtisches in die Waagerechte. Oben links unverzerrte Darstellung. Zusätzliche Verzerrung durch Unlinearität des Meßfühlers im verwendeten Bereich (oben rechts und unten links). Zeitmarke 1 sec. Näheres siehe Text.

entsprechend eingestellt werden.

Weiterhin müssen die schwingenden Teile um eine mechanische Mittellage schwingen, die durch Übereinstimmen der senkrechten Pfeile in Abb. 10 angezeigt wird. Bei Belastung der Platte mit der Versuchsperson ist diese Stellung durch die in Abb. 10 unten rechts eingezeichneten Stellschrauben nachzukorrigieren. Eine exakte Einstellung ist nur durch Kontrolle der elektronischen Nullage in Kanal 4 (siehe oben) oder auf dem zugehörigen Anzeigegerät möglich; der eingebaute mechanische Kontrollzeiger (senkrechte Pfeile in Abb.10 ist nicht ganz ausreichend.

Abb. 18 zeigt, bis zu welchem Grade Amplitudenverzerrungen durch Abweichungen von der Mittellage vorkommen können.

Diese Amplitudenverzerrungen treten meist nur bei bestimmten Frequenzbanden auf. Bei extremer Abweichung von der Mittellage wird zudem die Phasenlage bis zu 180° verschoben (oben rechts und unten links). Oben links Einstellung der Mittellage.

3.1.7 RELATIVBEWEGUNGEN VON KÖRPER UND BALLISTOKARDIOGRAPH

Bisher wurde von der Vorstellung ausgegangen, daß die durch die Herzaktion verursachte Blutbewegung sich in der entgegengerichteten Bewegung von Körper und Platte als reactio widerspiegelt. Dabei wurden Körper und Platte als einheitlich schwingende Masse betrachtet. Das ist aber nur der Fall, wenn die Masse der Platte unendlich viel kleiner als die Masse des Körpers ist und wenn die Platte vollkommen frei beweglich ist (179). KLENSCH (91) meint, Relativschwingungen von Körper und Tisch seien nicht zu befürchten, seine Originalregistrierungen zeigen allerdings solche Relativbewegungen von Kopf und entarretiertem Tisch.

Wir stellen uns zunächst den genau entgegengesetzten Fall vor. Wenn der Körper auf einer total fixen Platte oder auf dem Fußboden liegt, ist die Amplitude der Bewegung zwischen Körper und Unterlage groß. Durch Anstoß des Körpers in der Längsachse kann seine Eigenfrequenz bestimmt werden. Sie wird von NOORDERGRAAF (139) mit 3.6 Hz, von REEVES (151) mit 4-5 Hz angegeben.

Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (3.5-5 nach 140) überein. Einflüsse des Alters, des Körpergewichts oder einer Adipositas sind zumindest nicht ausgeprägt (140, 151). Die durch diese Eigenschaften des Körpers veränderte reactio auf die Herzaktion ist Meßgröße in der direkten Ballistokardiographie.

Bei beweglicher Unterlage (indirekte ULF-Ballistokardiographie) sind die Relativbewegungen von einer Reihe von Faktoren abhängig.

1. Die Eigenfrequenz des Körpers auf einer beweglichen Unterlage ist größer als auf einer fixen Unterlage (139, 151).
2. Je schwerer die Platte im Verhältnis zum Körper ist, umso größer ist die Amplitude der Relativbewegung (179).
3. Bei vorgegebener Oberflächenbeschaffenheit des Körpers ist die Relativbewegung bei einer Platte mit rauher Oberfläche kleiner als bei glatter Oberfläche, besonders, wenn der Körper nicht an die Platte fixiert ist
4. Wird der Körper über die Schultern an eine Fußstütze fixiert, oder außer einer Fußstütze noch eine Kopfstütze fest angelegt, dann wird die Eigenfrequenz des Körpers etwa verdoppelt (140, 15), die Amplitude der Relativbewegung wird wesentlich kleiner (133).
5. Die Kopplung der Platte über die Feder an die Umgebung spielt eine wesentliche Rolle. Beim HF-System (hochelastische Feder) ist die Relativbewegung von großer Amplitude und hoher Frequenz.
6. Je größer die Dämpfung des Systems ist, umso größer ist die Amplitude der Relativbewegung.

Kompliziert wird die Betrachtung dadurch, daß die durch eine Körperbewegung verursachte Tischbewegung wieder auf den Körper zurückwirkt. Dieses System läßt sich durch zwei Differentialgleichungen beschreiben. Durch diese Parameter werden die in Abb. 17 dargestellten Amplituden- und Frequenzgänge verändert: bei hochfrequenten Schwingungsanteilen wird die Amplitude verkleinert und die Phasenverschiebung umgekehrt. In der Abb. 17 werden die Kurvenverläufe von Phasen- und Amplitudenfrequenzgang auf der linken Seite nach unten abgebogen. Dieser Effekt tritt bei den modernen leichten

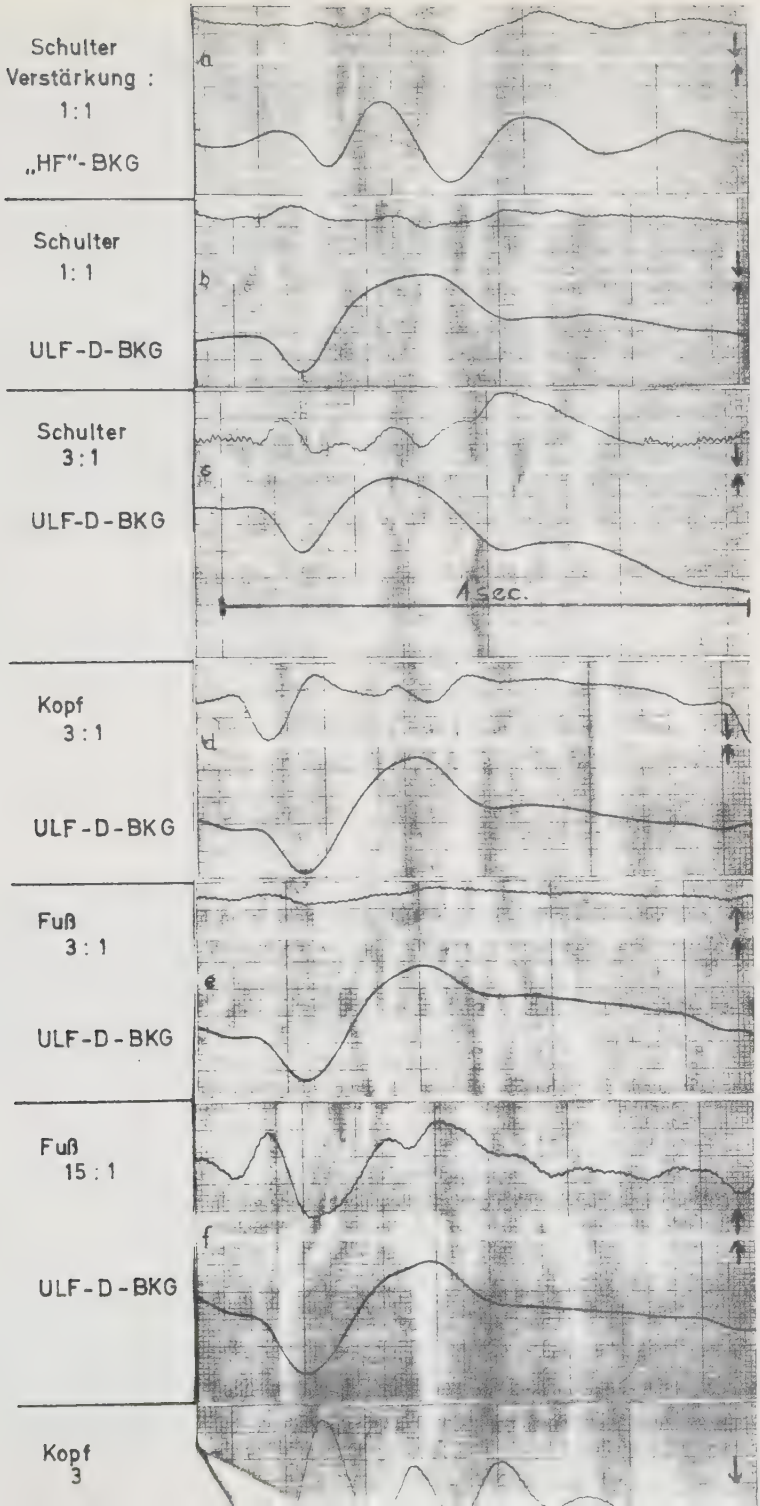
Anordnungen erst bei Frequenzen zwischen 5 und 10 Hz zunehmend auf. Bei unserer schweren Platte (20 kg) müssen wir schon bei Frequenzen zwischen 3 und 5 Hz mit einer Depression der registrierten Amplitude und einer Phasenverschiebung nach rückwärts rechnen.

Entgegen obiger Annahme bewegt sich der Körper selbst auch nicht als einheitliche Masse. Die Relativbewegungen zwischen Körper und Platte sind für die verschiedenen Punkte des Körpers verschieden, insbesondere, wenn der Körper nicht über eine Fußplatte fixiert ist, wie bei unserer Anordnung.

Um die Relativbewegung von Körper und Platte zumindest in der Amplitude annähernd abschätzen zu können, wurde folgende Versuchsanordnung aufgebaut: das ULF-BKG wurde auf übliche Weise registriert. Ein zweiter induktiver Wegaufnehmer wurde auf der Platte so fixiert, daß der Meßkopf mit der Schädeldecke (d in Abb. 19), der Schulter (a bis c) oder der Fußsohle (e,f) Kontakt hatte. Die Richtung des Aufnehmers ist der Richtung des ULF-BKG-Aufnehmers an Schulter und Kopf entgegengerichtet, an der Fußsohle gleichgerichtet. Die Verstärkung ist bei Kurve a und b so eingestellt, daß gleiche Auslenkung gleiche Amplitude ergibt. Bei den Kurven c bis e ist die Relativbewegung dreifach verstärkt aufgezeichnet, bei Kurve f 15 fach verstärkt. Kurve g ist das direkte vom Kopf abgeleitete BKG des auf dem Fußboden liegenden Doktorvaters (33 Jahre, 70 kg). Der untere Kurvenzug bei a zeigt die Bewegung der Platte bei fixierter Feder und entspricht ungefähr einem HF-BKG (mit einer Eigenfrequenz von 4 Hz statt 15 Hz).

Es ergibt sich

1. daß die Relativbewegungen bei verschiedener Federeigenschaft des Schwingtisches verschieden ist (vgl. a und b oben),
2. daß die Amplitude der Relativbewegung der Schulter (b) etwa 20-25% (in anderen Versuchen bis 35%) der Amplitude des ULF-D-BKG erreicht,
3. daß die Relativbewegung der Fußsohle etwa 4 mal kleiner ist als die von Kopf und Schulter (durch Vergleich von e mit c und d),
4. daß die Relativbewegungen der verschiedenen Körperteile nicht annähernd gleichmäßig sind.


Schulter
Verstärkung :
1:1
„HF"-BKG
a
Schulter
1:1
ULF-D-BKG
b
Schulter
3:1
ULF-D-BKG
c
1 sec.
Kopf
3:1
ULF-D-BKG
d
Fuß
3:1
ULF-D-BKG
e
Fuß
15:1
ULF-D-BKG
f
Kopf
3

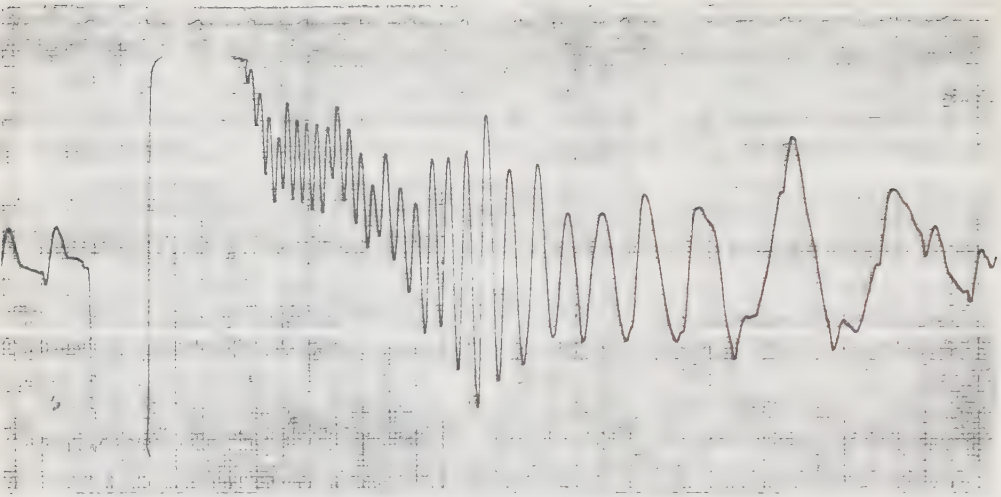


Abb. 20: Links stark verkleinertes normales ULF-D-BKG. Dann Rotation des Drehschwinggebers auf dem Sternum der Versuchsperson. Maximales Mitschwingen von Körper und BKG-Tisch bei 2.5 Hz. Zeitmarke 1 sec. Näheres siehe Text.

Legende zu Abb. 19: Relativbewegungen zwischen bestimmten Körperteilen und Unterlage (jeweils obere Zeile). Unten jeweils ULF-D-BKG. 1:1 oder 3:1 oder 15:1=Verstärkungsverhältnis. Ganz unten: "Direktes BKG" vom Kopf. Gegensinnige Pfeile deuten gegensinnige Aufnahmerichtung an. Papiervorschub 100 mm/sec.

Die Relativbewegungen von Kopf und Schulter erscheinen fast einander entgegengerichtet,

5. daß die Relativbewegungen insbesondere hochfrequente Schwingungsanteile "abfiltern".

6.Kurvenform und Amplitude der Relativbewegung sind bei der gleichen Versuchsperson gut reproduzierbar, bei verschiedenen Versuchspersonen ist die Kurvenform mehr verschieden als die Amplitude.

7. Die am Kopf abgetastete Eigenfrequenz ist etwa 6 Hz (Abb. 19, letzte Zeile), bei den Relativbewegungen imponieren Frequenzen im Bereich von 6 bis 12 Hz (Abb. 19), und bei Aufsetzen eines Drehschwinggebers auf das Sternum einer Versuchsperson werden Schwingungen einer Frequenz von 2.5 Hz am meisten überhöht (Abb. 20).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Relativbewegungen von Körper und Platte für das verwendete System nur unzureichend quantifizierbar sind und in der registrierten BKG-Kurve zu Verzerrungen der Amplitude bis zu 35% in beide Richtungen führen können. Inwieweit pharmakologisch induzierte Kontraktilitätsänderungen im akuten Versuch aus dem BKG beurteilbar sind, wird erst der Vergleich mit Methoden, die vom BKG unabhängig sind, zeigen.

KLENSCH (91) meinte vor 10 Jahren: " Über das Grundsätzliche und die technischen Details hat der Physiker das letzte Wort zu sprechen und er hat das wiederholt, endgültig und in einleuchtender Weise getan", (so)" daß über die Verfahrensweise selbst heute nicht mehr diskutiert werden braucht". Diese Aussage dürfte auch heute noch verfrüht sein.

3.1.8 EICHUNG

Aus den vorhergehenden Untersuchungen ist ersichtlich, daß Körper und Platte sich nach Amplitude und Frequenzgang nicht ganz gleich verlagern, daß also die Beschreibung der (mit dem BKG registrierten) Körperbewegung durch physikalische Meßgrößen nur mit einem nicht genau quantifizierbaren Fehler möglich ist. Trotzdem erscheint es sinnvoller, die gewonnenen Daten in physikalischen Größen als z.B. in Skalenteilen anzugeben.

Bei Verwendung des Drehschwinggebers rotiert 100 gr Masse

auf einem Kreis mit einem Radius von 5 cm. Die Verlagerung zwischen den beiden Endpunkten der Rotation ist 100 x 5 x 2 = 1000 gr x cm. Bei einer Vorverstärkung von 2 mV/1 mm Tischauslenkung, einer Registrierverstärkung von 4 mm/mV, einer 10%ig subkritischen Dämpfung, einem Auflagegewicht von 60 kg und einem Plattengewicht von 20 kg verursacht diese Verlagerung eine registrierte Amplitude von 10 mm, wie in Abb. 15unter D 8 ersichtlich.

1. 1000 gr cm = Registrieramplitude 10 mm
2. = Eingangsspannung 10/4 = 2.5 mV
3. = Tischauslenkung 2.5/20 = 0.125 mm
4. = (60 + 20) kg x 0.125 mm
   = 80 000 x 0.0125 = 1000 gr cm

Experiment und theoretischer Ansatz stimmen also exakt überein.

Das Gewicht unserer Versuchspersonen war durchschnittlich etwa 70 kg. Bei der gleichen Verstärkung wird eine Registrieramplitude von 10 mm durch eine Verlagerung von 90000 x 0.0125 = 1125 gr cm verursacht. Wir verwendeten in den weiteren Versuchen eine Registrierverstärkung von 10 mm/mV. Eine Registrieramplitude von 10 mm entspricht dann einer Verlagerung von 1125/2.5 = 450 gr cm.

Bei einem Papiervorschub von 100 mm/sec entspricht ein Winkel von 45° (tan = 1) einem Impuls von 4500 gr cm/sec.

3.2. REGISTRIERSYSTEM

Zur Registrierung benutzten wir einen Hellige Multiskriptor 9400/6 mit 6 Schreibkanälen. Geschrieben wurde mit geheizten Schreibzeigern auf 18 cm breitem Hellige Contrast-Papier. Die Normalschreibwerke haben bei einer Schreibbreite von 30 mm einen horizontalen Amplitudenfrequenzgang bis 100 Hz. Das zur Registrierung des BKG benützte Weitwinkelschreibwerk (Kanal 5) hat bei einer Schreibbreite von 60 mm einen Amplitudenfrequenzgang bis 50 Hz.

Mechanische und elektrische Nullstellung der Schreibzeiger wurden vor jedem Versuch kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Nur für Kanal 4 wurde die elektrische Grundstellung während der einzelnen Registrierung variiert, falls es notwendig erschien. Die Verstärkung wurde während des ganzen Versuchs nicht verändert, (wieder mit Ausnahme von Kanal 4 (s.unten)).

Die Frequenzblenden waren bei allen Registrierungen ausgeschaltet. Wenn der Schreibzeiger zu fest an der Schreibkante anliegt, treten prinzipiell die gleichen Formveränderungen der registrierten Kurve auf wie bei Einschaltung der Frequenzblende. Bei jeder einzelnen Registrierung wurden derartige Veränderungen durch Beurteilung der Eichzacke kontrolliert und gegebenenfalls durch Lockerung der Andruckfeder ausgeschaltet.

Der Multiskriptor wurde auf folgendes Programm geschaltet:
Kanal 1: EKG-Ableitung II
Kanal 2: Puls 1 (Carotispuls)
Kanal 3: Puls 2 (Carotispuls oder Apicogramm oder leer)
Kanal 4: Hilfsgerät über DC-Eingang (BKG oder leer)
Kanal 5: Puls 3 (BKG)
Kanal 6: Hilfsgerät über DC-Eingang (Phonokardiogramm)

3.2.1 NICHTLINEARE VERZERRUNGEN

Von einem Schreibsystem ist zu fordern, daß die innerhalb der Schreibbreite auftretenden nichtlinearen Verzerrungen klein sind. Grundsätzlich muß vor allem bei mechanischen Systemen mit kurzem Schreibzeiger mit großen nichtlinearen Verzerrungen gerechnet werden.

Nichtlineare Verzerrungen bestehen in einer relativen Verkleinerung des Zeigerausschlages im Bereich der Endausschläge. Als Maß gilt nach VDE-Vorschrift 0410/1.53 § 25b (180) der Anzeigefehler "in Prozent des Meßbereichendwertes bei Instrumenten mit mechanischem Nullpunkt (auch bei unterdrücktem Skalennullpunkt); liegt der Skalennullpunkt innerhalb der Skala, so gilt als Meßbereichendwert die Summe der Skalenwerte absolut genommen". Die Güteklasse entspricht dem Anzeigefehler in Prozent.

Der Meßbereichendwert ist für den benutzten Hellige Multiskriptor 9400/6 mit 30 mm für die Kanäle 1 bis 4 und 6 und mit 60 mm für das Weitwinkelschreibwerk des Kanals 5 angegeben. Der diesen Meßbereichen entsprechende Anzeigefehler ist für die Kanäle 1 bis 4 und 6 mit > 2%, für das Weitwinkelschreibwerk mit > 3% angegeben.

Der Anzeigefehler kann experimentell ermittelt werden, indem man, ausgehend von einer mechanischen Nullstellung im Skalennullpunkt bei einer Eingangsspannung Null,

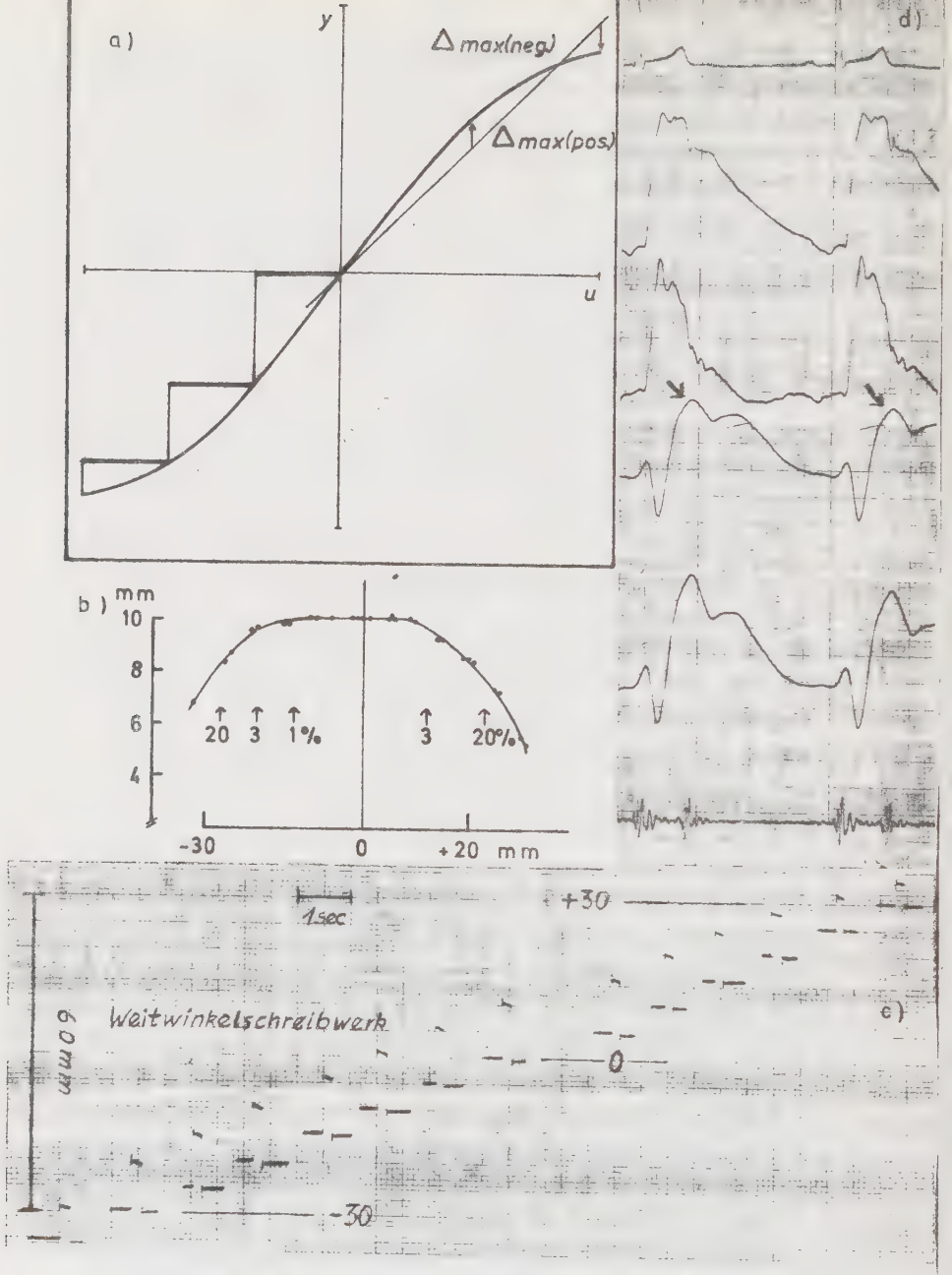


Abb. 21: Nichtlineare Verzerrungen des Schreibsystems. a) Schematisch. u: Eingangsspannung, y: registrierte Amplitude. Δ max: größte Abweichung. b) Registrierte Amplitude in Abhängigkeit von der Nullage (0). c) Zugehörige Originalregistrierung. d) Depression der J-Auslenkung (Pfeil). Näheres siehe Text.

die Eingangsspannung kontinuierlich oder stufenweise verstärkt bis zum Erreichen der oberen und der unteren Skalenendwerte. Trägt man dann die Eingangsspannung gegen den Zeigerausschlag auf, ergibt sich die leicht s-förmige Kurve der Abb. 21a . Der Anzeigefehler wird jetzt graphisch ermittelt, indem eine Gerade so durch die Kurve gelegt wird, daß positive und negative maximale Abweichungen in der besten Geraden gleich groß sind. Dann ist der Anzeigefehler:

$$\Delta_{VDE} = \frac{100 \times \text{maximale Abweichung}}{\text{Meßbereichendwert}} \quad [\%]$$

Die für unsere Auswertung wesentlichen Teile des Ballistokardiogrammes, die H- und I-Welle, sind in besonders hohem Maße nichtlinearen Verzerrungen ausgesetzt: der Betrag der HI-Höhe ist bei jungen Personen nur ein Drittel des Gesamtausschlages, sodaß der relative Anzeigefehler um das Dreifache vergrößert ist. Weiterhin liegt dieser Kurvenanteil im unteren Bereich des Kurvenzuges und damit im Bereich maximaler Anzeigefehler (Abb. 21a und 21c). Die hier auftretenden Anzeigefehler lassen sich aus dem angegebenen Anzeigefehler nicht abschätzen.

Wir versuchten dann zu ermitteln, wie weit der Punkt I von der Nullage entfernt sein darf, damit die HI-Amplitude und der HI-Abfall noch unverzerrt zur Darstellung kommen.

Zur Bestimmung dieser Verzerrungen wurde bei mechanischer Nullage des Schreibzeigers die Skalennullage unterdrückt, so daß eine definierte Skalenlage eingestellt war. Durch kurze Betätigung der Eichtaste wurde ein konstanter Spannungsimpuls eingegeben, der einen maximalen Zeigerausschlag von 10 mm bewirkte. Dieser Zeigerausschlag entspricht der größten gemessenen HI-Amplitude bei einer Verstärkung von 10 mm/mV. Fig. 21b zeigt das Ergebnis für Kanal 5. Die erhaltene Kurve entspricht qualitativ der ersten Ableitung der in Fig. 21a dargestellten Kurve, wobei die Abszissenwerte der Kurve 6 um den halben Ordinatenwert nach links verschoben sind.

Aus der Fig. 21b läßt sich direkt ablesen, daß der Punkt I zwischen den Skalenwerten -20 und +10 mm liegen muß, damit die nichtlineare Verzerrung nicht größer als 3% ist. Die relative nichtlineare Verzerrung ist >1%, wenn I

nicht tiefer als 13 mm unter dem mechanischen Nullpunkt liegt. In 2 Versuchen waren diese engen Grenzen nicht eingehalten, das BKG wurde hier nicht verwertet.

Würde man einen Bereich von 60 mm zulassen, hätte das einen relativen Fehler von fast ± 20% zur Folge. Dividiert man den relativen Fehler durch den Faktor: Meßbereichendwert/Amplitude, so erhält man den absoluten Fehler in %. Er entspricht mit 20:60/10 = 3.3% nicht ganz dem vom Hersteller des Registriersystems angegebenen Anzeigefehler von > 3%.

Die gleichen Analysen wurden für alle Kanäle durchgeführt. In Kanal 4 müßte der Punkt I des Ballistokardiogramms zwischen -12 und +2 mm (vom Nullpunkt aus) liegen. Für die Kanäle 1 bis 4 und 6 wurde eine absolute nichtlineare Verzerrung von 1 bis 1.6% ermittelt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Firmenangaben (> 2%) überein.

3.2.2 PHASENVERSCHIEBUNG DURCH DAS REGISTRIERSYSTEM.

Für das in Kanal 5 des Multiscriptor eingebaute RC-Stellglied wird eine Eigenzeitkonstante E1 von 1,8 sec angegeben. Die Eigenzeitkonstante ist gleich der Halbwertszeit der exponentiellen Annäherung an den Ausgangswert während gleichbleibender elektrischer Auslenkung (z.B. durch Betätigung der Eichtaste). Aus Abb. 22 ergibt sich für diesen Teil eine Eigenzeitkonstante von 1,6 sec. für Kanal 5 und von 1,5 sec. für die übrigen Kanäle.

Bei der BKG-Registrierung (Eigenzeitkonstante E2 des Wegaufnehmers 6 sec. bei einer Vorverstärkung von 20 mV/mm Tischauslenkung ist die Eigenzeitkonstante des Gesamtsystems nach folgender Formel zu errechnen: 1/E1 + 1/E2 = 1/E gesamt. 1/1,6 + 1/6 = 0,61 + 0,17 = 0,78 = 1/1,3. Die Eigenzeitkonstante des Gesamtsystems ist demnach 1,3 sec.

Die durch dieses System bedingte Phasen- und Amplitudenverzerrungen wurden auf folgende Weise ermittelt. Eine Sinusschwingung wurde in Kanal 5 über AC-Eingang und RC-Stellglied und gleichzeitig in Kanal 4 über DC-Eingang und einen Trägerfrequenzmeßverstärker registriert. Bei letzterem wurde die Tischauslenkung (Sinusschwingung durch Drehschwinggeber) mit einem induktiven Wegauf-

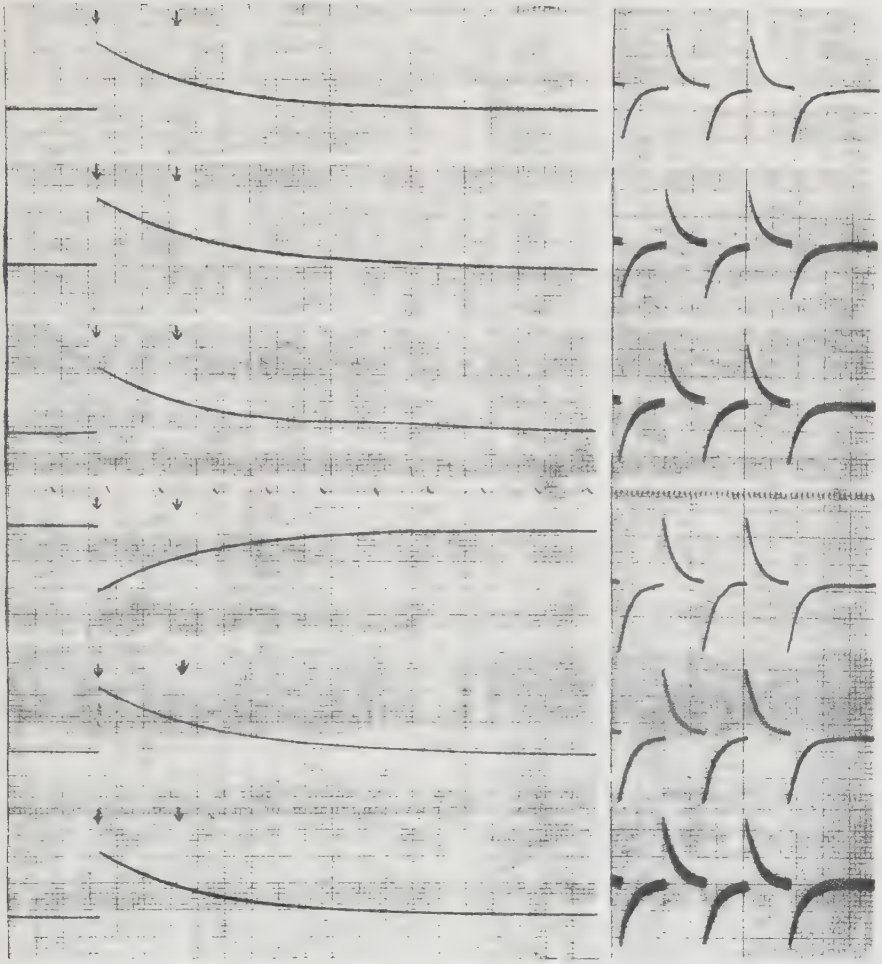


Abb. 22: Messung der Eigenzeitkonstante des Registriersystems. Papiervorschub 10 mm/sec (links) und 1 mm/sec (rechts). Abstand der Pfeile: Rückgang der Auslenkung auf 50% = Eigenzeitkonstante.

nehmer (Philips Differentialtrafo PR 9310/03 mit einem linearen Meßweg von ± 3 mm) in Halbbrückenschaltung mit der Trägerfrequenzmeßbrücke (Philips PR 9304) aufgenommen. Diese Kombination hat eine Trägerfrequenz von 4000 Hz und eine Modulationsfrequenz von 1000 Hz. Für die in Frage kommenden Frequenzbereiche sind in diesem System Phasenverschiebungen sicher zu vernachlässigen. Die in Kanal 4 und 5 registrierten Kurven haben also nur die gleiche Tischbewegung als Eingangsimpuls und ein etwa gleiches mechanisches Schreibsystem. Die Registrierung in Kanal 5 ist durch die Differenz zu Kanal 4 gegeben, wie Abb. 16 und Abb. 17 und Tab. 6 zeigen. Die untere Kurve in Abb. 17 zeigt das Gesamtergebnis: die elektrische Phasenverschiebung in Kanal 5 ist minimal. Fehler fallen erst bei Frequenzänderungen um den Faktor 2 ins Gewicht.

3.2.3 AMPLITUDENVERZERRUNGEN DURCH DAS REGISTRIERSYSTEM.

Abb. 23 zeigt, daß zwischen den beiden BKG- Registrierungen geringe Formunterschiede bestehen: Die Verbindungslinie der Punkte H wird in der Diastole in Kanal 5 eher erreicht als in Kanal 4; der in Kanal 4 deutliche Anstieg von "L"M bzw. J (schräger Pfeil) ist in Kanal 5 abgeflacht. Von der Grundlinie abweichende flache Schwingungen sind in Kanal 5 weniger ausgeprägt.

Bei höherfrequenten Schwingungen, wie sie etwa dem HI-Abschnitt des BKG entsprechen, sind Amplitudenverzerrungen zu vernachlässigen. Abb. 18 ,oben links, zeigt, daß der Amplitudengang der beiden simultanen Registrierungen (bis auf die letzten sehr tieffrequenten Schwingungen) gut übereinstimmt.

Die bisher in diesem Abschnitt beschriebenen Amplitudenverzerrungen im niederfrequenten Bereich (unter 1 Hz) sind durch das elektronische System bedingt und stehen in direktem Zusammenhang mit der Eigenzeitkonstante des Gesamtsystems. Aufgrund der mechanischen Trägheit der Schreibzeiger treten bei hohen Frequenzen (über etwa 100 Hz) Amplitudenverzerrungen auf. Amplitudengetreue Wiedergabe ist nur im Bereich des "horizontalen Amplitudenfrequenzganges" möglich. Dieser Bereich ist für Kanal 5 mit o bis 50 Hz und für die übrigen Kanäle mit o bis 100 Hz angegeben. Eine Beziehung zur Ausgangsamplitude

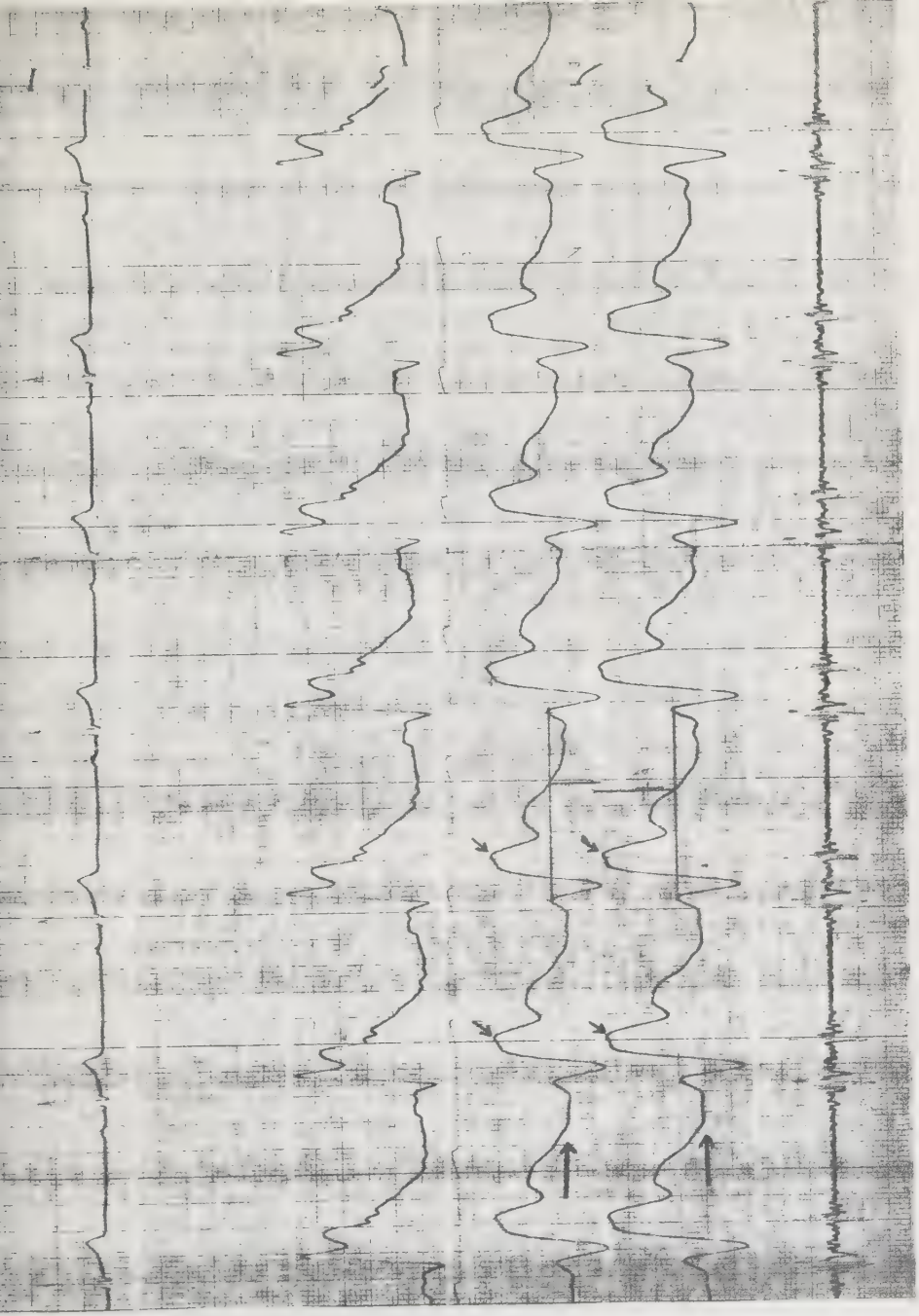


Abb. 23: Verzerrung der BKG-Kurvenform in Kanal 5.
BKG in Kanal 4 nicht verzerrt. Papiervorschub 25 mm/sec.
Näheres siehe Text.

ist nicht angegeben, obwohl mit Vergrößerung der Amplitude der Bereich des horizontalen Frequenzgangs kleiner wird.

Wir versuchten daher, uns ein Bild der auftretenden Verzerrungen zu machen, indem wir annähernd dreieckförmige Impulse (Lichtsignal über Altmann-Kapsel) mit einer Dauer von 0.005 bis 0.15 sec in Kanal 6 eingaben. Der Zeigerausschlag wurde auf 15 mm eingestellt. Einzelne Punkte einer solchen Registrierung sind aus den unteren Spalten in Abb. 16 ersichtlich. Bei einer Impulsdauer > 0.012 sec (Frequenzen < 80 Hz) traten praktisch keine Amplitudenveränderungen auf. Bei einer Impulsdauer von 0.009 bis 0.010 sec (Frequenzen 100 - 110 Hz, oben links in Abb. 16) war die Amplitude um etwa 10%, bei einer Impulsdauer von 0.007 bis 0.008 sec (Frequenzen 125 - 140 Hz) um 20% verkleinert.

Für die Registrierung von Pulskurven und des Elektrokardiogramms ist das Schreibsystem ausreichend. Im Phonokardiogramm werden höherfrequente Schwingungsanteile (Frequenzen ab 80 - 140 Hz) in der Amplitude verkleinert, der Beginn der Herztöne wird aber nicht verschoben.

4. METHODIK

4.1. VERSUCHSPERSONEN

Die Wirkung von Peruvosid wurde in 37 Versuchen an 9 männlichen Versuchspersonen im Alter von 22 bis 31 Jahren untersucht.

Bei keiner der Versuchspersonen konnten anamnestisch, elektrokardiographisch und phonokardiographisch krankhafte kardiovaskuläre Befunde erhoben werden. Mit einer Ausnahme waren alle Versuchspersonen regelmäßig als Sportler oder Werkstudenten körperlich tätig. Bei drei Versuchspersonen zeigte sich elektrokardiographisch eine verlängerte Überleitungszeit:

1. L.M.: PQ = 0,23 sec, Ruhepuls = 36/min, ausgesprochen vagotone Kurvenform des Elektrokardiogramms, aktiver Leistungssportler.
2. F.H.: PQ = 0,22 sec, Ruhepuls = 44/min, vagotone Kurvenform.
3. A.W.: PQ = 0,21 sec, Ruhepuls = 52/min.

Diesen Veränderungen messen wir keine pathologische Bedeutung zu und führen sie auf Trainingseinfluß mit Überwiegen der parasympathischen Stimulation zurück.(70). Keine der Versuchspersonen war in ärztlicher Behandlung. Alle Probanden waren Nichtraucher oder Gelegenheitsraucher.

4.2. DOSIS UND APPLIKATION

Von den 37 Versuchen sind 5 Placeboversuche, 21mal wurde Peruvosid intravenös und 11mal per os appliziert. Die Dosen bei parenteraler Zufuhr waren je 5mal 0,3,

0.6 und 1.2 mg und 6mal 0.9 mg. Bei oraler Applikation wurden 3mal 0.6, einmal 1.2, 5mal 1.8 und 2mal 2.4 mg Peruvosid verabreicht.

Unabhängig von der Applikationswe ise und der Dosis, auch bei den Placeboversuchen, wurde eine dreiminütige Injektion in der Schlauch der Infusion vorgenommen und direkt danach ein Trank von 50 ml verdünntem Zitronensaft verabreicht. Bei oraler Applikation wurde der Geschmack des flüssigen Präparates durch den Zitronensaft verdeckt. Den Probanden waren Applikationsweise und Dosis nicht bekannt; es wurde ihnen -auch in den Placeboversuchen- nur gesagt, daß ein herzwirksames Präparat verabreicht würde. Die Untersuchung darf damit als Einfachblindstudie angesehen werden.

4.3. VERSUCHSABLAUF

Zum Versuch erschienen die Versuchspersonen ausgeruht und nüchtern zwischen 7.30 und 8.30 Uhr des Versuchstages. Während der 60 Minuten Ruhezeit lag die Versuchsperson in Rückenlage auf dem Ballistokardiographen. Als Unterlage diente eine Luftmatratze, die vor Beginn der Ruhemessungen und zwischen den Messungen ab 15 min nach der Applikation aufgeblasen wurde. Vor Beginn der Ruhemessungen wurden die Elektroden für das Extremitätenelektrokardiogramm, das Herzschallmikrophon, die Pulskapsel zur Registrierung des Carotispulses, die Blutdruckmanschette am linken Oberarm und eine intravenöse Infusion 0,9 %iger Kochsalzlösung (höchstens 50 ml in der Versuchszeit) an der rechten

Ellenbeuge angelegt. Während der letzten 15 min der Ruhezeit wurden im Abstand von mindestens drei Minuten drei oder mehr Kontroll-Registrierungen durchgeführt.

5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach dem Ende der Injektion, bei oraler Applikation außerdem nach 75, 90, 105 und 120 Minuten, wurden Regi strierungen durchgeführt. Bei den meisten Versuchen wurde vor Beginn der Ruhemessungen und 40 bis 70 min nach Applikation ein Extremitäten-EKG mit den Ableitungen I,II,III, aVR, aVL und aVF mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec geschrieben.

4.4 REGISTRIERUNG

Die Anordnung des Registriersystems ist unter 3.2, das BKG-System unter 3.1 beschrieben. Die Dämpfung des BKG-Systems wurde anhand einer eigens angefertigten Eichkurve entsprechend dem Gewicht der Versuchsperson eingestellt. Wir wählten im Einzelfall eine Meßverstärkung (10 - 18 mm/mV), bei der die BKG-Kurve im Linearitätsbereich des Schreibsystems registriert wurde.

Zur Aufnahme des Carotispulses benutzten wir ein piezoelektrisches Pulsmikrophon der Fa. Hellige (linearer Amplitudenfrequenzgang 1 - 10 Hz, Eingangs-Zeitkonstante > 1,5 sec). Das Meßköpfchen wurde mit einem breiten Halsband auf die Arteria carotis fixiert.

Als geeignetster Abnahmepunkt erwies sich eine Stelle vor dem Vorderrand des Sternocleidomastoideus 2 - 4

cm unterhalb der Mandibula. Die ursprüngliche Lage des Meßköpfchens wurde mit einem Fettstift markiert. Die Versuchsperson war angehalten, den Hals während des Versuchs möglichst nicht zu bewegen. Nur in wenigen Fällen war während des Versuches eine Korrektur der Lage des Meßköpfchens notwendig. Meistens zeigte sich nach Versuchsende, daß die Lage völlig unverändert war. Vor Versuchsbeginn wurde der Auflagedruck des Fühlers und damit der Manschette so eingestellt, daß einerseits die Versuchsperson den Druck nicht als unangenehm empfand, andererseits aber gute Registrierungen möglich waren. Die Qualität der Kurve wurde nach der Schärfe der Incisur und einem möglichst exakten Beginn des frühsystolischen Steilanstiegs beurteilt.

Bei dem verwendeten System wird die Membran des Meßköpfchens -durch die Pulsation der Arteria carotis gegen ein auf der Membran vorspringendes Knöpfchen- eingedrückt. Dieser Impuls wird über einen 30 cm langen luftgefüllten Schlauch auf einen elektrischen Wandler übertragen. Eine Verlängerung des Schlauches bis zu 1 m führte in Vorversuchen zu keinen zeitlichen Verschiebungen von A (Carotispuls) gegen H oder I (BKG) und von der Incisur gegen den 2.Herzton. Es wurde daraus geschlossen, daß der verwendete 30 cm lange Schlauch ebenfalls keine meßbaren zeitlichen Verzerrungen verursacht. Während der eigentlichen Versuche war es mehrmals notwendig, die elektrische Verstärkung zu vergrößern oder den Innendruck des Schlauches -durch Auffüllen von 0,5 - 1 ml Luft- etwas zu erhöhen.

Diese Manipulationen führten -in gesonderten Versuchen- ebenfalls nicht zu meßbaren zeitlichen Verzerrungen.

In einigen Versuchen wurde mit verschiedenen Geräten simultan zu den anderen Messungen in Kanal 3 oder 2 ein Apexkardiogramm registriert. Durch den meist nur schwachen Spitzenstoß der gesunden Probanden, durch die Rückenlage, durch Schwierigkeiten mit der Fixierung des Aufnehmers und durch geringe Verlagerung des Spitzenstoßes während der Versuchsdauer zeigten sich relativ große Formänderungen. Auch die Zeitwerte blieben nicht in allen Versuchen hinreichend konstant, so daß auf eine Auswertung verzichtet wurde.

Das Phonokardiogramm wurde mit einem Hellige-Elektrostethoskop (volltransistorisierter Verstärker, Batteriebetrieb) aufgenommen. Die stufenlos einstellbare Frequenzselektion wurde auf maximal hochfrequent (50 - 500 Hz) eingestellt; die Frequenzcharakteristik des mechanischen Schreibzeigers ist oben unter 3.2.3 beschrieben. Wir wählten den Aufnahmepunkt über dem Herzen so, daß der Beginn des 2.Herztones exakt festzulegen war und 1. und 2. Herzton etwa gleich laut waren. Dieser Punkt lag meist zwischen dem 4. Intercostalraum links parasternal und dem Erb'schen Punkt.

4.5 ABLAUF DER EINZELMESSUNG

Vor jeder Einzelmessung wurde die Pulsfrequenz mindestens eine Minute lang elektrokardiographisch mit einem Papiervorschub von 1 mm/sec registriert. Dabei wurde die Amplitude der Carotispulskurve kontrolliert und gegebenenfalls vergrößert (siehe unter 4.4).

Dann wurde die Versuchsperson aufgefordert zu inspirieren, bis zur Atemmittellage zu expirieren, den Atem bei offener Glottis anzuhalten und entspannt zu liegen. Dieser Vorgang wurde vor dem Versuch eintrainiert. Erst nach Einstellen der Atemmittellage wurde der empfindliche BKG-Tisch entarretiert. Die Registrierung mit 100 mm/sec Papiervorschub begann immer gleichmäßig 3 - 5 sec nach Einstellung der Atemmittellage und dauerte über 6 - 8 Herzaktionen. Am Ende jeder Registrierung wurde ein Eichimpuls eingegeben. Nach Arretierung des BKG-Tisches und nach Aufforderung zum Weiteratmen wurde der Blutdruck auskultatorisch nach Riva-Rocci gemessen. Auf eine gleichbleibende Lage der Blutdruckmanschette und einen gleichbleibenden Auskultationspunkt wurde geachtet. Die Haltung der Extremitäten war bei allen Messungen gleich. Abb.24a zeigt einen Ausschnitt aus einer solchen Originalregistrierung, Abb.22 dasselbe bei einem Papiervorschub von 25 mm/sec.

4.6. AUSWERTUNG

Wie oben beschrieben, wurden die Registrierungen in Atemmittellage durchgeführt; unter diesen Bedingungen ist die Auswertung durch eine gleichbleibende Form aller Kurvenzüge (Abb.23 und 24) erleichtert und Einflüsse der Atmung auf systolische Zeitintervalle (225) sind ausgeschlossen. Die Zeitunterteilung des Registrierpapiers beträgt bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec 10 msec ≙ 1 mm und ist damit sehr günstig.

In der Einzelmessung werteten wir 5 aufeinanderfolgende Herzaktionen aus. Die Auswertung von 10 aufeinanderfolgenden Herzaktionen ergibt einen repräsentativen Mittelwert auch während der Atmung (17), bei Atemruhelage halten wir - im Gegensatz zu MEINERS und zu LANG (107) - die Auswertung von 10 Herzaktionen für zu aufwendig. Weiterhin treten bei so langer Registrierdauer nach unseren Erfahrungen - für eine Versuchsperson spezifische - Frequenzsenkungen oder -steigerungen auf. Aus diesem Grunde hielten wir das Zeitintervall zwischen Einstellung der Atemmittellage und Registrierbeginn möglichst konstant.

Der Endpunkt der ermittelten Zeitintervalle (z.B. Q und Inz) wurde auf 1 msec = 1/10 mm Genauigkeit in die Kurve eingetragen. Der Abstand zur darauffolgenden (für Q) oder vorhergehenden (für alle anderen Meßpunkte) 50-msec-Markierung wurde ermittelt und eingetragen.

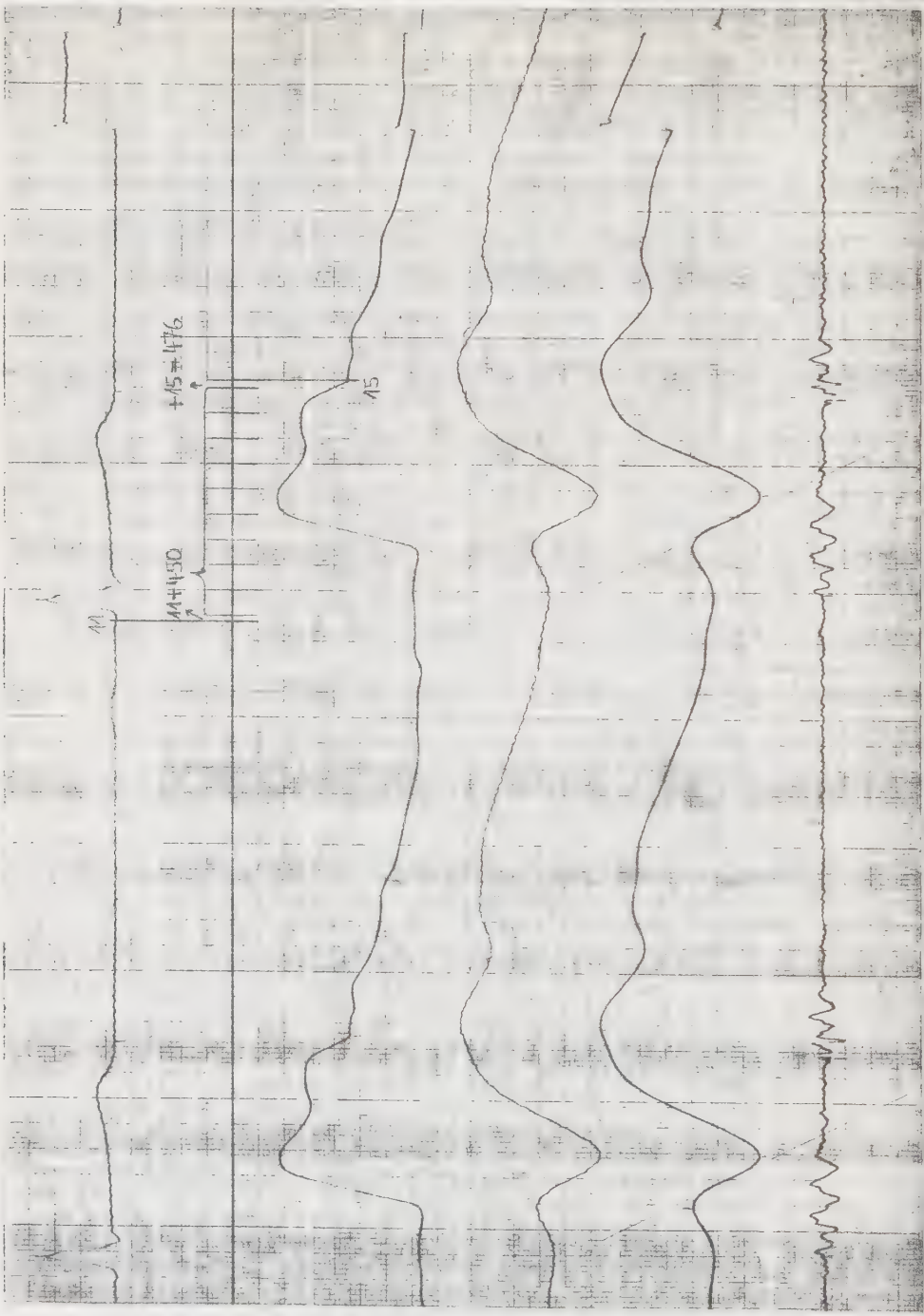


Abb. 24a. Beispiel einer Originalregistrierung.

Papiervorschub 100 mm/sec. Versuchsperson F.J.H.

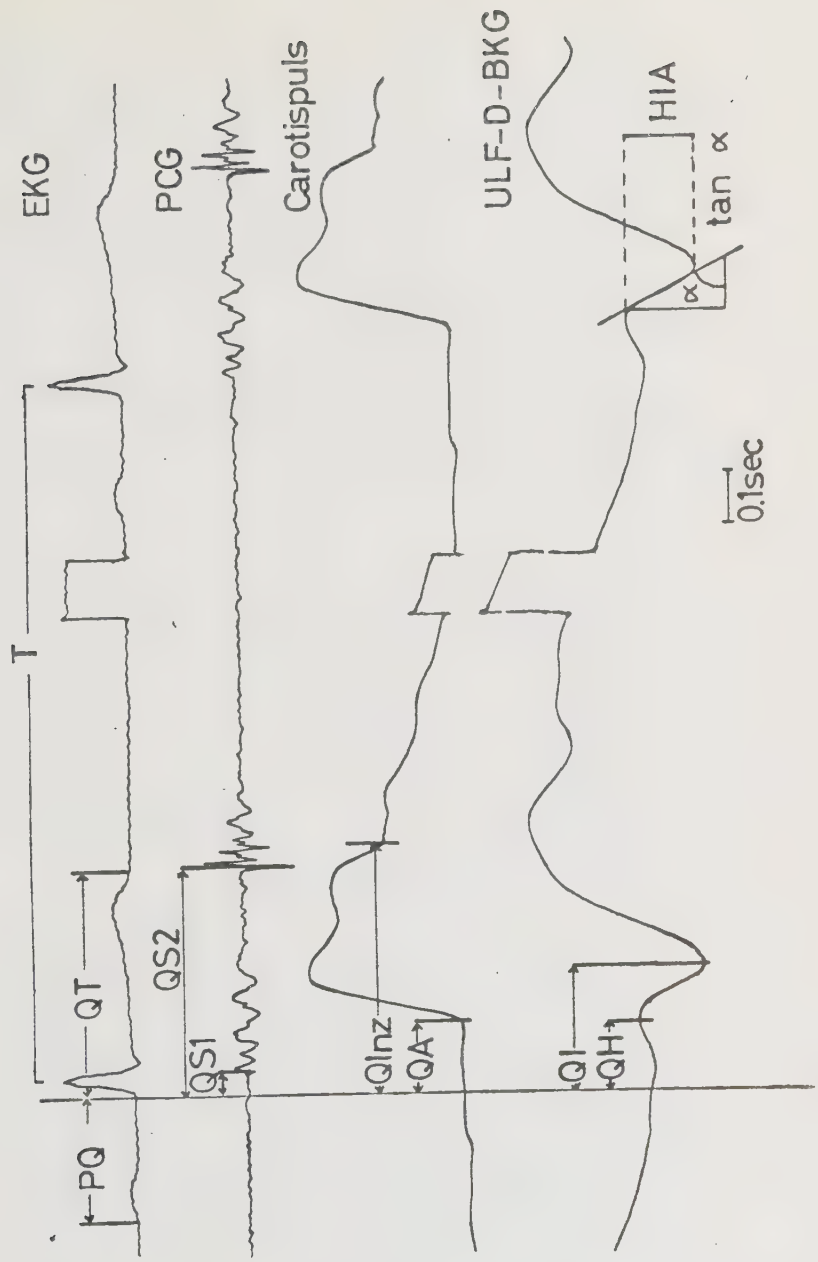


Abb. 24b. Darstellung der verwendeten mechanocardiographischen Meßgrößen an einem Einzelbeispiel.

QInz wird dann z.B. so ermittelt, wie in Abb.24a dargestellt. Die Einteilung auf 1/10 mm erscheint zunächst übertrieben. Die mittlere Differenz zwischen zwei voneinander völlig unabhängigen Auswertungen durch zwei verschiedene Personen war bei sehr guten Registrierungen kleiner als 1 msec = o,1 mm. Eine Meßgenauigkeit von 1mm = 10 msec (107) halten wir für noch nicht ausreichend, da pharmakologisch induzierte Änderungen oft unter 10 msec liegen (173). Üblich ist eine 5-msec-Einteilung (225, 227).

Bei so kleinen Zeitverschiebungen ist ein exakt paralleler Papiervorschub wichtig. Bei verschiedenen Schreibsystemen sind so bedingte Zeitverzerrungen bis zu 1 mm = 10 msec zwischen unterstem und oberstem Kanal keine Seltenheit. Wir konnten bei dem verwendeten System bei Durchsicht aller Kurven keine solchen Verzerrungen feststellen. Als Kriterium diente der gleichzeitige Beginn der Eichmarke.

Aus dem EKG wurden PQ, QT und Höhe der T-Welle, zur Kontrolle auch QRS-Dauer und Höhe des QRS-Ausschlages ermittelt. Der Beginn der Q-Zacke war in der Regel weniger exakt festzulegen als Q-Minimum oder R- oder S-Maximum. Statt von Q gingen wir bei der Festsetzung der Zeitintervalle meist von R aus und addierten - nach Feststellung einer gleichbleibenden QRS-Dauer - am Schluß die QR-Dauer.

Die Herzaktionsdauer T wurde aus dem RR-Abstand des EKG ermittelt. Da die systolischen Zeitintervalle mehr von der vorhergehenden als von der zugehörigen Herzaktionsdauer abhängig sind, wurde T - wenn möglich - aus dem vorhergehenden RR-Intervall ermittelt.

Wenn in einem Versuch der Beginn des Steilanstiegs der Carotispulskurve nicht immer scharf war, wurde der Schnittpunkt des Steilanstiegs mit der Grundlinie ermittelt. Die Inzisur des Carotispulses und der Beginn des 2. Herztones waren meist exakt festzulegen.

Der tanα aus dem BKG wurde aus dem mittleren 2/3 des HI-Abfalls nach Anlegen der Tangente direkt ausgemessen. Die HI-Amplitude wurde mit einer Genauigkeit von o,5 mm ausgemessen. Wenn die Registrierverstärkung nicht 10 mm/mV war, wurden die Werte auf eine Verstärkung von 10 mm/sec umgerechnet. In einigen Fällen wurde das BKG nicht ausgewertet, da H außerhalb des ermittelten Linearitätsbereichs lag. Die Fehlwerte sind aus den Tabelle 14 - 17 und 20 - 23 ersichtlich.

Die aus 5 Messungen ermittelten Werte von T (RR-Intervall), PQ, QT, T-Amplitude, QRS-Amplitude, QA, QInz. (QS1), QS2, tan α, HI- Amplitude, QH und QI wurden arithmetisch gemittelt. Aus den Mittelwerten wurden zusätzlich die linksventrikuläre Auswurfszeit (aus QInz-QA), die relative linksventrikuläre Systolendauer nach dem Vorschlag von HOLLDACK und WOLF (82, siehe unter 5.5), die Pulswellenlaufzeit (aus QInz-QS2) und die HI-Zeit (aus QI-QH) errechnet. Diese Mittelwerte wurden dann nach Versuchspersonen, Meßgröße,

Für die statistische Auswertung wurden die Daten aus 2 - 3 Kontrollwerten wieder gemittelt und als Ausgangswert eingesetzt. Die allererste Registrierung eines jeden Versuchs blieb immer unberücksichtigt, um eine mangelhafte Adaption der Versuchsperson an der Registriervorgang auszuschließen.

Zur Ermittlung des Signifikanzniveaus wurden drei Gruppen nach der Applikationsweise gebildet: 5 Placeboversuche, 8 Versuche mit oraler Applikation und 21 Versuche mit intravenöser Applikation. Insbesondere in der letzten Gruppe fehlen gelegentlich einige Meßgrößen, die entweder nicht registriert wurden aufgrund technischer Mängel oder nicht auswertbar waren. Ein "unerwünschter" Wirkungsablauf oder eine "unschöne" Kurve wurde dagegen in keinem Fall eliminiert.

Innerhalb der drei Gruppen wurde dann der Unterschied des Kontrollwertes (K) gegen den Wert zu jedem Meßzeitpunkt nach Applikation (z.B. K mit 5 min p.i., K mit 10 min p.i. etc.) mit Hilfe des Paarvergleichs nach STUDENT (207) geprüft. In den Tabellen unter 5. sind angegeben:

$\bar{x}$ Mittelwert

$d\bar{x}$ mittlere Änderung

n Anzahl der Versuche

SE mittlerer Fehler

t Prüfwert nach STUDENT

p Irrtumswahrscheinlichkeit

Für einen Vergleich der zahlenmäßig verschieden großen Gruppen ist der t-Wert aussagekräftiger als die Irrtumswahrscheinlichkeit p.

Im deutschen Sprachgebrauch werden die Begriffe "mittlerer Fehler" und "Standardabweichung" nicht einheitlich verwendet. Der "mittlere Fehler" wird gelegentlich "Standardabweichung" genannt. Wir benützen deshalb nur die englischen Abkürzungen SE (standard error) für den mittleren Fehler und SD (standard deviation) für die Standardabweichung. Es besteht die Beziehung $SE = SD/\sqrt{n}$.

Zur Feststellung der Dosiswirkungsbeziehung waren mehrere Rechenschritte notwendig. Die 21 Versuche mit i.v. Applikation wurden nach der Dosierung in 4 Gruppen eingeteilt: 3 Gruppen (o,3, o,6 und 1,2 mg) bestanden aus 5 Versuchen und 1 Gruppe (o,9 mg) aus 6 Versuchen. Als 5. Gruppe wurden die 5 Placeboversuche unter der Dosisbezeichnung o,o mg einbezogen. Wie aus Abb.29 ersichtlich, darf der Mittelwert aus den Änderungen von der 15. - 60. min p.i. als repräsentativ für die Wirkung angesehen werden. Dieser Mittelwert wurde dann für jede Gruppe errechnet. Wegen der kleinen Anzahl der Versuche in jeder Gruppe hielten wir eine statistische Analyse für unangebracht und stellten das Ergebnis graphisch dar.

5. ERGEBNISSE

5.1. HERZFREQUENZ

Für die Herzfrequenz (HF) steht ihr umgekehrter Parameter T, die Herzaktionsdauer im msec. Es besteht die Beziehung: HF = 60 000/T. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, liegen die Ausgangswerte der Herzfrequenz niedrig, im Mittel bei 46,5 S/min (T=1290) und zwischen 68 (T = 880) und 34,3 S/min (T = 1750). Dies führen wir insbesondere auf die in dem Kollektiv enthaltenen aktiven Sportler (W.K., L.M., F.H.) und die guten Ruhebedingungen zurück. Die gleichmäßigen Ruhebedingungen werden auch durch die gute Reproduzierbarkeit der Ausgangswerte an den verschiedenen Versuchstagen belegt, z.B. bei W.K.: T = 1050, 1060, 1070, 990, 1080, 1180, 1090.

Trotz der langen Ruhezeit kommt es in den Placeboversuchen noch zu einer Frequenzabnahme um 4%, wie nach früheren Versuchen (173) zu erwarten war. Bei Zusammenfassung unserer 5 Placeboversuche und der 5 Placeboversuche einer früheren Arbeit (173) ist diese Frequenzabnahme angedeutet signifikant (bis $p < 0,02$; Tab.8)

Nach Gabe von Peruvosid nimmt die Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert hochsignifikant ab, wenn man alle 20 Versuche mit intravenöser Applikation zusammenfaßt. Quantitativ nimmt die HF von 46,5 auf 43,0 S/min (8%) ab. Auch bei sehr niedriger Ausgangsfrequenz kommt es noch zu einer Frequenzabnahme. So nimmt bei L.M. die HF bei Sinusrhythmus

Tab.8. Herzaktionsdauer T (msec). Placeboversuche.
K = Mittelwert der Kontrollen. $\bar{x}$ = Mittelwert.
$d\bar{x}$ = Änderung gegen K. SE =mittlerer Fehler.
n = Anzahl der Versuche. p = Irrtumswahrscheinlichkeit.

Name	K	5	10	15	30	45	60	
W.K.	1050	1040	1070	1070	1090	1090	1040	
H.L.	1140	1330	1220	1310	1320	1370	1340	
A.W.	1090	1050	1070	1050	1150	1130	1080	
L.M.	1860	1800	1740	1820	1760	1800	1750	
F.H.	1220	1270	1250	1240	1210	1280	1100	
$\bar{x}$ (HF)	47,3	46,1	47,4	46,2	46,0	45,0	47,5	
$\bar{x}$	1272	1298	1270	1296	1306	1334	1262	
$d\bar{x}$		+2,6	-0,2	+2,4	+3,4	+6,2	-1,0	+)
n	5	5	5	5	5	5	5	
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Bei Zusammenfassung mit 5 früheren Versuchen:

$\bar{x}$ (HF)	53,6	52,2	53,0	52,3	51,5	50,5	52,0	
$\bar{x}$	1119	1148	1134	1150	1163	1186	1158	
$d\bar{x}$		+2,9	+1,5	+3,1	+4,4	+6,7	+3,7	+)
n	10	10	10	10	10	10	10	
SE	88	85	76	85	76	80	74	
t		1.28	0,84	1,52	1,88	2,88	1,19	
p		n.s.	n.s.	n.s.	.100	.020	n.s.	

+) Angabe in centisec, mal 10 gleich msec.

nach 1,2 mg Peruvosid von 34,3 (T = 1750) auf 27,3 S/min (T = 2200) ab. Eine Arrhythmie wurde in keinem der Versuche festgestellt, es wurde keine einzige Extrasystole beobachtet.

Die Frequenzabnahme war 5 min nach intravenöser Gabe fast maximal, der 10-min-Wert zeigte im Mittel die deutlichste Veränderung, im weiteren Verlauf kam es nur zu einem angedeuten Rückgang der Frequenzsenkung (Abb.29).

Tab.9. Herzaktionsdauer T (msec). Peruvosid i.v.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
1.) 0,3 mg							
W.K.	1060	1130	1210	1090	1020	1020	1050
H.L.	1280	1350	1300	1270	1430	1270	1360
A.W.	1200	1220	1220	1230	1260	1300	1330
L.M.	1590	1770	1730	1700	1700	1700	1650
F.H.	1410	1350	1460	1420	1420	1460	1390
2.) 0,6 mg							
W.K.	1060	1130	1060	1120	1040	1070	1090
A.W.	990	1040	1070	1030	1110	970	980
L.M.	1720	1860	1950	1800	1870	1840	1800
F.H.	1450	1580	1510	1470	1440	1520	1500
S.Sch.	880	930	920	920	980	1040	1020
3.) 0,9 mg							
W.K.	1070	1200	1220	1240	1100	1140	1010
A.W.	1210	1330	1280	1350	1260	1360	1370
L.M.1	1740	1820	1820	1980	1810	1900	1780
L.M.2	1840	1890	1920	1910	1850	1970	1850
A.Sch.	1000	1170	1110	1100	1230	1180	1230
G.B.	1040	1210	1190	1170	1180	1160	1170
4.) 1,2 mg							
W.K.	990	1030	1040	1050	1050	1030	1060
A.W.	(1050			1200	1260	1280	1290)
L.M.	1750	2200	3130	2120	2090	2060	1840
F.H.	1340	1550	1530	1490	1510	1470	1550
T.K.	1190	1560	1580	1550	1470	1460	1450
$\bar{x}$ (HF)	46,5	43,0	42,5	42,8	43,2	43,0	43,7
$\bar{x}$	1290	1396	1413	1403	1391	1396	1374
dx		+106	+123	+113	+101	+106	+ 84
n	20	20	20	20	20	20	20
SE	6,7	7,8	7,8	7,8	7,3	7,7	6,7
t		3,50	5,05	4,80	4,46	5,25	4,31
p		.005	.001	.001	.001	.001	.001

Um den Wirkungseintritt bezüglich der HF genauer zu erfassen, wurde in 8 Versuchen vor, während und in den ersten 9 min nach Applikation fortlaufend ein EKG geschrieben. Schon während der zweiminütigen Injektion nimmt die HF ab und ist in diesen Versuchen 6 min nach Ende der Injektion am ausgeprägtesten (Tab.10).

Tab.10. Herzaktionsdauer (centisec), direkt vor (K1), während (0) und in den ersten 9 min nach i.v. Applikation von Peruvosid.

Name	K	0	1	2	3	4	6	7	8	9
1.) 0,3 mg										
L.M.	147	147	157	153	155	160	166	161	148	158
F.H.	132	142	145	147	145	147	135	138	144	136
2.) 0,6 mg										
W.K.	108	118	117	118	113	116	112	115	114	120
A.W.	99	100	101	103	101	103	106	97	97	105
L.M.	162	159	140	148	165	152	187	183	185	166
F.H.	110	130	148	154	145	150	150	148	141	155
3.) 1,2 mg										
L.M.	167	176	200	210	215	208	210	195	192	209
T.K.	111	116	137	142	137	150	150	150	148	148
$\bar{x}$	129	136	143	147	147	148	152	148	146	150
dx		+ 7	+14	+18	+18	+19	+23	+19	+17	+21
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
SE	9	9	10	11	12	11	12	11	11	11
t		2,5	2,0	2,4	2,9	2,8	3,8	3,5	3,3	3,2
p		.05	.10	.10	.02	.05	.01	.01	.02	.02

5.2 BLUTDRUCK

Der Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes war 116 ($\pm$7,9 Standardabweichung SD, $\pm$1,8 mittlerer Fehler SE) systolisch und 82,4 ($\pm$8,9 SD, $\pm$2.0 SE) mm Hg. In den Placeboversuchen änderten sich die Blutdruckwerte, soweit gemessen, nicht richtungsgebunden (Tab.11). Nach intravenöser Gabe von Peruvosid stieg der systolische Blutdruck hochsignifikant im Mittel um 8 mm Hg an (15-60 min p.i. $p < 0{,}001$). Wegen einer Anzahl von Fehlwerten wurden für die Zeitpunkte 5 und 10 min p.i. keine Signifikanzen ermittelt. Der diastolische Blutdruck änderte sich nicht richtungsgebunden, die Blutdruckamplitude nahm hochsignifikant zu (Tab.13b).

Tab.11. Blutdruck (mm Hg). Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
a) systolisch							
W.K.	120			120	120	120	120
H.L.	122	122	122	122	120	120	122
A.W.	110						110
L.M.	110			105	107	108	110
F.H.	132			125			129
b) diastolisch							
W.K.	86			90	90	90	90
H.L.	91	90	90	95	90	90	100
A.W.	75						80
L.M.	80			78	80	75	78
F.H.	89			88			83

Tab.12. Systolischer Blutdruck (mmHg). Peruvosid i.v.

1.) 0,3 mg							
W.K.	117	125	125	125	125	118	120
H.L.	128	120	120	120	120	125	
A.W.	119	120	122	125	120	122	130
L.M.	109		112	112	114	110	112
F.H.	117	122	130	128	127	126	128
2.) 0,6 mg							
W.K.	109		112	116	112	110	115
A.W.	119			125	126	133	128
L.M.	110			120	120	115	120
F.H.	117			120	115	120	120
S.Sch.	127			135	128	120	126
3.) 0,9 mg							
W.K.	115	120	127	133	140	144	148
A.W.	120	125	128	129	130	130	132
L.M.1	110	120	122	120	120	126	130
L.M.2	120	126	127	125	142	133	140
A.Sch.	110	115	115	115	117	118	112
4.) 1,2 mg							
W.K.	135			145	143	147	155
A.W.	117			125	122	120	
L.M.	109	128	125	130	120	128	125
F.H.	118	125	125	130	130	135	135
T.K.	100	118		120	116	118	123
$\bar{x}$	116,3			124,9	124,3	124,9	128,0
dx				+ 8,6	+ 8,0	+ 8,6	+11,7
n	20			20	20	20	18
SE	1,8			1,7	2,0	2,2	2,2
t				6,01	4,76	4,39	8,60
P				.001	.001	.001	.001

Tab.13a. Diastolischer Blutdruck (mm Hg). Peruvosid i.v .

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
1.) 0,3 mg							
W.K.	95	92	90	85	85	82	88
A.W.	100	90	95	85	90	95	
A.W.	88	83	82	85	80	82	85
L.M.	75		72	78	76	75	75
F.H.	84	90	92	90	90	86	88
2.) 0.6 mg							
W.K.	80		82	82	76	79	85
A.W.	82			88	86	85	82
L.M.	80			80	85	82	88
F.H.	83			84	80	90	82
S.Sch.	77			80	76	80	72
3.) 0,9 mg							
W.K.	85	85	89	104	108	102	110
A.W.	88	88	88	88	88	85	80
L.M.1	75	85	80	80	80	82	88
L.M.2	79	88	86	88	82	87	85
A.Sch.	70	75	75	75	78	80	79
4.) 1,2 mg							
W.K.	102			102	100	105	102
A.W.	82			75	78	72	
L.M.	75	82	82	82	78	84	88
F.H.	80	80	80	80	82	85	80
T.K.	68	70		72	63	74	70
$\bar{x}$	82,4			84,1	83,0	84,6	84,7
$d\bar{x}$				+1,7	+0,6	+2,2	+2,3
n	20			20	20	20	18
SE	2,0			1,9	2,1	1,9	1,9
t				1,09	0,39	1,38	1,22
p				n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.13b. Blutdruckamplitude (mm Hg). Peruvosid i.v.

$\bar{x}$	33,9	40,8	41,3	40,3	43,3
$d\bar{x}$		+6,9	+7,4	+6,4	+9,4
n	20	20	20	20	18
SE	1,3	1,5	1,6	1,4	1,7
t		4,91	5,41	4,31	5,89
p		.001	.001	.001	.001

5.3. FRÜHSYSTOLISCHE AUSWURFGESCHWINDIGKEIT

5.3.1. IMPULS tan α

Ein tan α von 1 entspricht einer Auswurfgeschwindigkeit von 4500 gr x cm x sec^{-1}. Der gemessene tan α zeigt trotz sorgfältigen methodischen Vorgehens relativ starke Spontanschwankungen. So ändern sich die Werte während der Placeboversuche und in der Ruheperiode deutlich, auch sind die Ausgangswerte bei den einzelnen Versuchspersonen an verschiedenen Versuchstagen relativ inkonstant, z.B.

A.W.: 1,15; 1,08; 1,15; 1,02; 0,96; 0,84; 1,00 und 1,13

W.K.: 1,16; 0,98; 0,65; 0,90; 0,65; 0,79 und 0,85.

Der mittlere Ausgangswert von tan α in Tab. 15 ist 1,149 ($\pm$ 0,196 SD). Das entspricht einem Impuls von 5170 ($\pm$ 882 SD) gr x cm x sec^{-1}, der damit im Bereich des in der Literatur angegebenen Normalwertes liegt ($\bar{5}440$ $\pm$1320 SD für 50 herzgesunde 20-39 Jahre alte Männer nach SCARBOROUGH et al.1958, zit. n. 201).

Tab. 14. Tan α·10². Placebo. Näheres siehe Text.

Name	K	5	10	15	30	45	60
W.K.	116	114	098	101	105	122	114
H.L.	145	112	133	155	141	126	128
A.W.	115	115	115	115	112	115	099
L.M.	133	126	128	131	135	127	134
F.H.	135	125	122	122	131	118	128
$\bar{x}$	128,8	118,4	119,2	124,8	124,8	121,6	120,6
Bei Zusammenfassung mit 5 früheren Versuchen:							
$\bar{x}$	142,9	134,9	138,9	139,3	132,9	130,6	130,9
dx		-8,0	-4,0	-3,6	-10,0	-12,3	-12,0
n	10	10	10	10	10	10	10
SE	12,2	12,2	13,3	13,0	10,6	9,0	9,7
t		1,85	1,55	0,94	2,66	2,24	3,10
p		.100	n.s.	n.s.	.050	.100	.020

In den Placeboversuchen nimmt tan α durchweg ab. Bei Einbeziehung 5 früherer Placeboversuche (173) ist die Abnahme angedeutet signifikant (Tab. 14).

Nach intravenöser Gabe von Peruvosid kommt es zunächst zu einem geringen Abfall von tan α, der in den Placeboversuchen wesentlich stärker ausgeprägt ist (s. Abb. 29). Der darauffolgende Anstieg von tan α ist ab 30 min p.i. signifikant, erreicht aber nicht ein so hohes Signifikanzniveau wie Parameter mit vergleichbar großer prozentualer Änderung, wie z.B. Herzfrequenz und systolischer Blutdruck.

Tab. 15. Tan $\alpha \cdot 10^2$. Peruvosid i.v.

Name	K	5	10	15	30	45	60
1.) 0,3 mg							
W.K.	098	088	085	081	107	117	120
H.L.	140	134	126	118	152	145	122
A.W.	108	093	099	100	104	126	116
L.M.	117	124	126	122	132	127	117
F.H.	140	133	136	147	140	150	143
2.) 0,6 mg							
W.K.							
A.W.	115	111	108	111	100	099	102
L.M.	130	131	134	132	143	133	142
F.H.	128	136	133	138	139	136	138
S.Sch.	106	093	111	106	116	128	130
3.) 0,9 mg							
W.K.	065	067	071	076	081	076	078
A.W.	102	112	115	117	109	103	115
L.M.$_1$							
L.M.$_2$	117	096	098	117	132	135	126
A.Sch.	140	150	140	133	140	142	161
G.B.	112	115	116	118	121	118	123
4.) 1,2 mg							
W.K.	090	096	102	112	107	114	111
A.W.	096			105	114	113	103
L.M.	120	104	115	117	112	120	125
F.H.	126	136	139	126	138	142	138
T.K.							
$\bar{x}$	114,9	112,9	114,9	115,9	121,9	124,2	123,9
$d\bar{x}$		-2,0	0,0	+1,0	+7,0	+9,3	+9,0
n	17	17	17	17	17	17	17
SE	4,8	5,4	4,8	4,4	4,7	4,6	4,5
t		0,83	[illegible]	0,37	3,14	3,82	3,25

Auch bei kritischer Betrachtung der vorliegenden Daten kann man nach Peruvosid i.v. eine eindeutige Zunahme der frühsystolischen kranialwärts gerichteten Blutauswurfgeschwindigkeit feststellen und als Index einer Kontraktilitätszunahme deuten.

5.3.2. VERLAGERUNG, HI-AMPLITUDE

Eine HI-Amplitude von 10 mm entspricht einer Verlagerung von 450 gr x cm, der gefundene Ausgangswert von 7,11 (± 1,54 SD) mm einer Verlagerung von 323 (± 69 SD) gr x cm, also z.B. einer Verlagerung von 65 gr Blut um 5 cm kranialwärts in den Windkessel der Aorta ascendens und den über dem Schwerpunkt des linken Ventrikels liegenden Teil der Aorta descendens. SCARBOROUGH (zit. n. 201) gibt einen Normalwert von 309,4 (± 88,5 SD) gr x cm an.

In den Placeboversuchen nimmt die HI-Amplitude - z.T. angedeutet signifikant - ab (Tab. 16).

Tab. 16. HI-Amplitude (1/10 mm). Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60
W.K.	52	52	51	53	53	51	52
H.L.	80	60	70	84	74	71	80
A.W.	71	70	68	66	67	75	69
L.M.	94	91	91	89	93	90	93
F.H.	89	82	81	81	91	82	86
$\bar{x}$	77,2	71,0	72,2	74,6	75,6	73,8	76,0
dx		-6,2	-5,0	-2,6	-1,6	-3,4	-1,2
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	7,4	7,1	6,7	6,6	7,5	6,6	7,2
t		1,70	2,94	1,18	1,06	1,48	2,06
p		n.s.	.050	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 17. HI-Amplitude (1/10 mm). Peruvosid i.v.

Name	K	5	10	15	30	45	60
1.) 0,3 mg							
W.K.	60	47	42	42	62	65	72
H.L.	59	63	62	64	76	58	58
A.W.	72	63	62	69	68	94	91
L.M.	71	83	81	83	86	87	79
F.H.	93	88	90	93	86	90	88
2.) 0,6 mg							
W.K.							
A.W.	69	67	65	66	64	67	71
L.M.	89	89	88	87	94	92	94
F.H.	83	86	82	83	87	81	88
S.Sch.	59	53	61	57	64	61	64
3.) 0,9 mg							
W.K.	36	36	39	42	43	38	42
A.W.	70	69	68	71	69	69	72
L.M.1							
L.M.2	82	61	58	72	91	88	86
A.Sch.	89	77	77	75	79	83	95
G.B.	63	73	75	78	78	78	75
4.) 1,2 mg							
W.K.	50	54	56	57	57	62	59
A.W.	61			78	82	89	81
L.M.	84	76	73	81	77	78	82
F.H.	79	73	80	74	87	86	84
T.K.							
$\bar{x}$	71,1	68,1	68,2	70,2	74,6	75,1	76,5
dx		-3,0	-2,9	-0,9	+3,5	+4,0	+5,4
n	17	17	17	17	17	17	17
SE	3,7	3,6	3,6	3,5	3,3	3,7	3,5
t		1,44	1,25	0,40	1,77	2,07	3,91
p		n.s.	n.s.	n.s.	.100	.100	.005

Tan α und HI-Amplitude korrelieren gut miteinander, die Änderungen dieser beiden Parameter gehen größtenteils parallel. Die HI-Amplitude ändert sich nach Peruvosid i.v. prozentual nicht ganz so stark wie tan α und ist nur 60 min p.i. angedeutet signifikant (Tab.17). Zu einem geringen Teil geht die Zunahme von tan α (=steilerer HI-Abfall) zu Lasten einer verkürzten HI-Zeit (Tab. 23b). Kreislaufdynamisch bedeutet das wahrscheinlich: bei erhöhtem systolischen Druck und

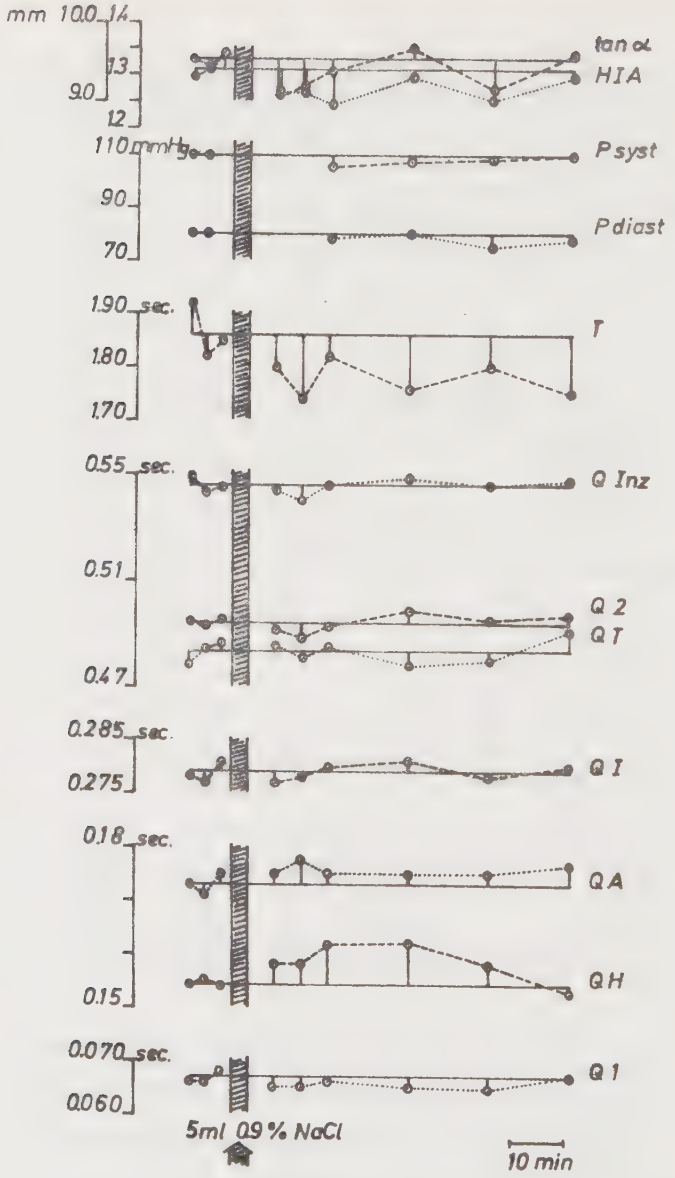


Abb. 25. Beispiel für einen Placeboversuch.

Versuchsperson L.M.

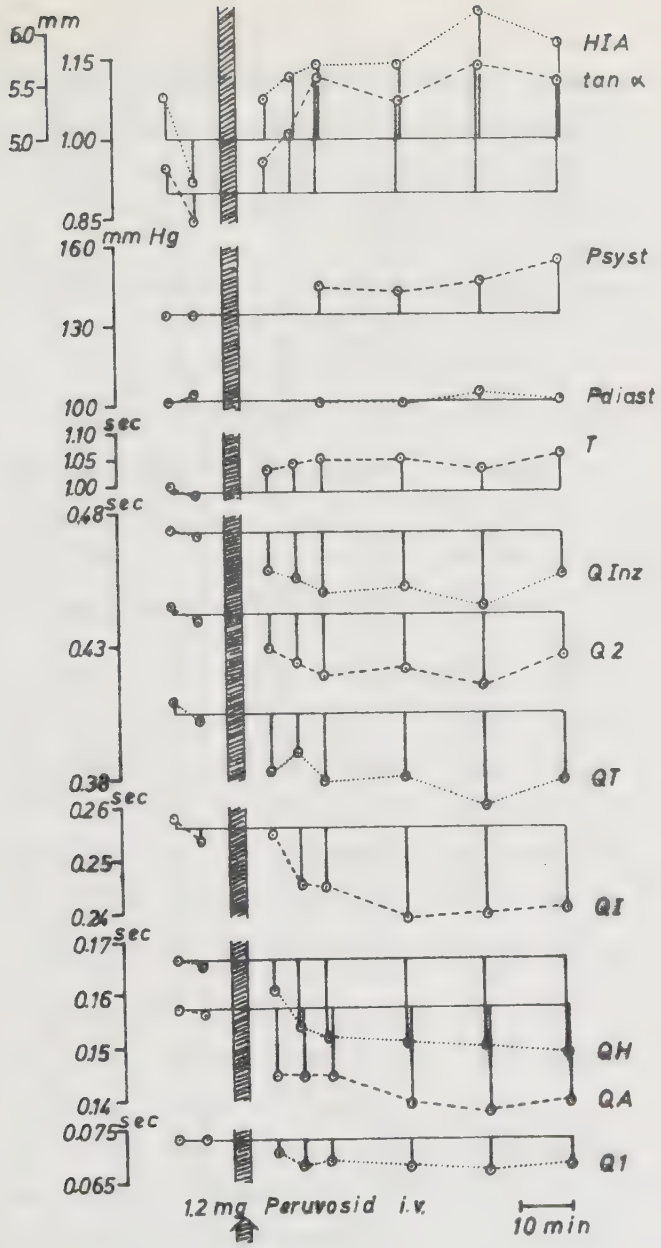


Abb. 26. Wirkung von 1,2 mg Peruvosid i.v. in einem Einzelversuch. Versuchsperson W.K.

größerer initialer Blutauswurfgeschwindigkeit wird der proximale Anteil des Windkessels stärker gefüllt (Zunahme der HI-Amplitude), die Füllung wird aber auch etwas eher erreicht.

5.4. ANSPANNUNGSZEIT UND VERGLEICHBARE PARAMETER

5.4.1. QA UND ANSPANNUNGSZEIT

Die Zeit vom Beginn des Kammerkomplexes im EKG bis zum Beginn des Steilanstiegs der Carotispulskurve, bezeichnet als QA, ist die Summe von Anspannungszeit AZ und zentraler Pulswellenlaufzeit PWT. QA wird in den Placeboversuchen angedeutet verlängert (Tab. 18).

In den 19 ausgewerteten Versuchen wird QA 5-60 min nach i.v.-Gabe von Peruvosid hochsignifikant verkürzt (im Mittel um 13 msec). 15 min nach Applikation ist annähernd die maximale Wirkung erreicht. PWT wurde nach Peruvosid durchschnittlich um 4 msec kürzer; die Verkürzung der Anspannungszeit (ist um 4 msec kleiner als die Abnahme von QA und) beträgt damit 9 msec.

WEISSLER et al. (221) geben an, daß die AZ (Pre-Ejection Period = PEP) nach der Formel

$$PEP_{rel} = \text{Konstante} - 0{,}0004 \times HF\ (sec)$$

von der Herzfrequenz abhängig ist. Die in unseren Versuchen festgestellte Abnahme der Herzfrequenz um 4 S/min würde per se eine Zunahme der AZ um 1,6 msec verursachen. Die "frequenzkorrigierte" Verkürzung der AZ wäre demnach 9 + 1,6 = 10,6 msec. Die Berechtigung

Tab. 18. QA (msec). Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60
W.K.	161	160	161	168	160	160	166
H.L.	153	160	149	155	152	154	163
A.W.	178	180	184	186	184	178	178
L.M.	173	175	178	175	175	175	177
F.H.	163	162	166	165	164	162	163
$\bar{x}$	165,6	167,4	167,6	169,8	167,0	165,8	169,4
dx		+1,8	+2,0	+3,2	+1,4	+0,2	-0,2
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	4,4	4,2	6,2	5,2	5,6	4,6	3,4
t		1,23	1,10	3,10	1,09	0,34	2,05
p		n.s.	n.s.	.050	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 19. QA (msec). Peruvosid i.v.

1.) 0,3 mg							
W.K.	164	157	155	154	153	152	159
H.L.							
A.W.	167	164	162	156	155	155	153
L.M.	183	180	177	181	179	178	180
F.H.	156	162	155	150	151	156	153
2.) 0,6 mg							
W.K.	164	161	161	163	160	164	161
A.W.	173	168	166	163	158	156	151
L.M.	187	184	177	175	170	174	174
F.H.	165	160	158	157	159	157	158
S.Sch.	142	137	134	131	143	142	144
3.) 0,9 mg							
W.K.	168	158	154	150	155	150	143
A.W.	180	163	168	167	169	165	157
L.M.$_1$	177	173	168	163	155	151	141
L.M.$_2$	164	155	157	155	153	153	149
A.Sch.	159	145	145	145	149	145	147
G.B.	159	137	136	135	137	142	141
4.) 1,2 mg							
W.K.	157	145	145	145	140	138	140
A.W.	170			157	157	152	146
L.M.	182	171	167	163	161	160	164
F.H.	155	146	142	145	139	138	136
T.K.	153	137	135	133	134	134	136
$\bar{x}$	166,1	158,1	155,9	154,3	153,7	153,2	151,9
dx		-8,0	-10,2	-11,8	-12,4	-12,9	-14,8
n	19	19	19	19	19	19	19
SE	2,7	3,2	3,1	3,1	2,7	2,7	2,8
t		5,41	8,31	8,92	8,13	7,53	6,56
p		.001	.001	.001	.001	.001	.001

dieser Frequenzkorrektur muß in Frage gestellt werden, da die angegebene Regressionsgleichung auf ein Kollektiv von Personen bezogen ist und nicht auf isolierte Frequenzänderungen an jeweils einzelnen Probanden im akuten Versuch.

BLUMBERGER (17) ermittelt einen "hämodynamischen Quotienten" aus LVET/AZ. Eine Zunahme dieses Quotienten soll eine Kontraktilitätssteigerung ausweisen. Da in unseren Versuchen die Austreibungszeit sich nicht ändert (siehe unten), nimmt der "hämodynamische Quotient" prozentual in gleichem Maße zu, wie die AZ abnimmt. Wegen der vergleichsweise starken Frequenzabhängigkeit von LVET würde durch eine alleinige Frequenzabnahme fälschlich eine Kontraktilitätszunahme angezeigt werden.

Die AZ kann in Umformungszeit UZ und Druckanstiegszeit DAZ unterteilt werden (siehe Einleitung). Die UZ konnte in unseren Versuchen - bei der Registrierung nur eines Frequenzganges des Phonokardiogrammes - meist nicht genügend genau festgelegt werden. Eine erwartete Abnahme der UZ war aber - soweit gemessen - in der Regel angedeutet erkennbar (Q1 in Abb. 26). Die Abnahme von UZ war im Mittel wesentlich kleiner als die Abnahme von QA.

Eine verkürzte UZ kann unter anderem durch eine erhöhte elektrische Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit im Ventrikel, d.h. eine verkürzte QRS-Dauer bedingt sein. In unseren Versuchen änderte sich die QRS-Dauer nicht.

Die Abnahme von AZ geht größtenteils auf Kosten der DAZ. Nach der Literatur liegen die Normalwerte für die DAZ in der Größenordnung von 30-50 msec. Die prozentuale Abnahme der DAZ würde demnach erheblich größer sein als die prozentuale Abnahme von AZ. In unserem Falle sind 9 von 124 msec gleich 7%, aber z.B. 8 von 40 msec gleich 20%.

Der Quotient aus diastolischem Aortendruck und der "wahren" intrakardial gemessenen DAZ ist die mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt. Quantitative Aussagen über Änderungen von dp/dt aus der indirekt ermittelten DAZ sind nicht erlaubt (siehe Einleitung). Aus der verkürzten DAZ bei gleichbleibendem diastolischem Aortendruck dürfen wir aber auf eine qualitative Zunahme von dp/dt schließen.

5.4.2. QH

Der Punkt H im BKG entspricht in erster Näherung dem Beginn der Austreibungsphase, QH damit der AZ. In den 5 Placeboversuchen wird QH etwas verlängert (Tab. 20). Diese Änderung liegt teilweise an der Signifikanzgrenze. Sie war auch in einer früheren Serie von 5 Placeboversuchen ähnlich (173).

Nach intravenöser Gabe von Peruvosid konnten wir eine hochsignifikante Abnahme von QH um durchschnittlich 9 msec feststellen (Tab. 21). Dieser Befund bestätigt die oben dargestellte Abnahme der AZ um 9 msec, die damit durch zwei voneinander unabhängige Meßgrößen belegt wird.

Tab. 20. QH (msec). Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60
W.K.	175	174	180	175	164	166	178
H.L.	167	174	167	162	164	167	166
A.W.	171	173	173	175	177	167	170
L.M.	154	158	158	162	162	158	153
F.H.	152	157	158	155	155	159	151
$\bar{x}$	163,8	167,2	167,2	165,8	164,4	163,4	163,6
dx		+3,4	+3,4	+2,0	+0,6	-0,4	-0,2
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	4,6	4,0	4,3	4,0	3,6	2,0	5,1
t		2,49	3,16	0,92	0,17	0,14	0,25
p		.100	.050	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 21. QH (msec). Peruvosid i.v.

1.) 0,3 mg							
W.K.	170	169	164	165	156	159	160
H.L.	172	169	174	169	168	170	173
A.W.	170	173	170	177	166	152	156
L.M.	181	171	170	172	171	168	170
F.H.	157	154	158	154	156	156	150
2.) 0,6 mg							
W.K.							
A.W.	166	162	161	158	153	152	155
L.M.	169	164	161	164	155	156	161
F.H.	157	150	152	151	154	155	152
S.Sch.	145	143	144	140	145	148	147
3.) 0,9 mg							
W.K.	179	166	165	164	162	159	154
A.W.	146	146	150	145	139	140	141
L.M.$_1$							
L.M.$_2$	164	162	162	160	161	158	150
A.Sch.	148	146	146	148	153	147	143
G.B.	142	128	127	125	131	134	141
4.) 1,2 mg							
W.K.	166	161	154	152	151	150	149
A.W.	168			144	145	140	141
L.M.	169	159	152	152	150	149	151
F.H.	155	152	146	150	145	144	147
T.K.							
$\bar{x}$	162,1	157,4	156,2	155,6	153,9	152,8	152,9
dx		-4,7	-5,9	-6,7	-8,2	-9,3	-9,2
n	17	17	17	17	17	17	17
SE	2,9	2,9	2,8	3,1	2,5	2,2	2,2
t		4,24	3,81	4,18	5,03	5,37	5,36
p		.001	.005	.001	.001	.001	.001

5.4.3 QI

Der Punkt I im BKG kennzeichnet den Zeitpunkt, an dem der Impuls m x v des Blutstromes sich von kranialer in kaudale Richtung umkehrt und in Richtung der Körperlängsachse gerade Null ist. Dieser Zeitpunkt liegt im Mittel 100 msec nach Beginn der Austreibung (H). Der Punkt I wurde ausgewertet, weil er im Gegensatz zum Punkt H sicher von der Vorhofaktion unabhängig ist und oft etwas genauer zu definieren war.

QI nimmt nach i.v. Gabe von Peruvosid hochsignifikant im Mittel um 11 msec ab und ändert sich in den Placeboversuchen nicht richtungsgebunden.

Die HI-Zeit nimmt nichtsignifikant um 2 msec ab; über die hämodynamische Bedeutung s. oben. Im Einzelversuch

Tab.22a. QI. Placebo

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
W.K.	269	267	262	271	260	258	271
H.L.	253	259	250	247	247	249	257
A.W.	275	274	272	273	275	276	283
L.M.	279	277	278	280	281	278	280
F.H.	257	262	265	263	264	263	263
$\bar{x}$	226,6	267,8	265,4	266,8	265,4	264,8	270,8
dx̄		+ 1,2	- 1,2	+ 0,2	- 1,2	+ 1,8	+ 4,2
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	5,0	3,4	4,8	5,6	5,9	5,5	4,9
t		0,68	0,48	0,10	0,42	0,64	3,28
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.050

Tab.22b. HI-Zeit. Placebo.

$\bar{x}$	96.4	95,6	96,9	96,4	96,3	96,6	98,2
dx̄		-0,8	+0,5	0,0	-0,1	+0,2	+1,8
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	4,0	4,0	3,5	3,7	3,7	4,0	5,0
t		0,71	0,41	0,00	0,06	0,13	1,21
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.23a. QI. Peruvosid i.v.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
1.) 0,3 mg							
W.K.	261	253	245	246	254	450	258
H.L.	254	252	255	256	251	257	258
A.W.	278	280	275	284	271	265	276
L.M.	282	284	283	284	280	284	285
F.H.	265	259	264	257	258	251	
2.) 0,6 mg							
W.K.							
A.W.	277	266	266	261	264	266	268
L.M.	291	287	277	279	273	277	279
F.H.	263	256	252	253	254	251	256
S.Sch.	237	232	233	228	230	224	224
3.) 0,9 mg							
W.K.	262	251	249	247	249	243	236
A.W.	273	256	254	251	256	251	248
L.M.1							
L.M.2	276	265	259	259	268	267	261
A.Sch.	257	246	236	241	246	244	246
G.B.	246	234	234	233	239	241	248
4.) 1,2 mg							
W.K.	256	255	246	245	239	240	241
A.W.	268			255	257	260	255
L.M.	290	271	268	269	269	265	268
F.H.	258	245	241	244	238	239	242
T.K.							
$\bar{x}$	266,2	258,4	255,1	255,1	255,2	254,2	255,6
$d\bar{x}$		- 7,8	-11,1	-11,1	-11,0	-12,0	- 8,6
n	17	17	17	17	17	17	17
SE	3,6	3,8	3,7	4,0	3,4	3,7	3,9
t		5,33	6,12	5,82	7,75	6,61	4,75
p		.001	.001	.001	.001	.001	.001

Tab.23b. HI-Zeit. Peruvosid i.v.

$\bar{x}$	104,4	100,8	98,8	99,5	101,4	101,4	103,8
$d\bar{x}$		- 3,6	- 5,6	- 4,9	- 3,0	- 3,0	- 0,6
n	17	17	17	17	17	17	17
SE	3,1	2,8	2,7	2,7	2,9	3,2	3,1
t		2,19	2,77	2,59	1,94	1,52	0,31
p		.050	.020	.020	.100	n.s.	n.s.

zeigt die Änderung der HI-Zeit von Messung zu Messung die Grenzen der Genauigkeit, mit der H und I zu bestimmen sind.

Als eigenständigem Parameter der Kontraktilität kommt der QI-Zeit keine Bedeutung zu; in erster Näherung gehen Änderungen von Q mit Änderungen von QH und QA parallel.

In der Zwischenzeit konnte in einer Versuchsreihe, in der die Kreislaufwirkung von Glucagon geprüft wurde (118,51), festgestellt werden, daß QI´und AZ quantitativ gleich stark abnehmen. I´liegt zeitlich zwischen H und I, ist das Minimum der ersten Differentialableitung des ULF-BKG und entspricht dem Zeitpunkt des maximalen kranialwärts gerichteten Impulses.

5.5 SYSTOLENZEIT UND ABGELEITETE MESSGRÖSSEN

Die elektromechanische Systolendauer QS2 nimmt um 7 msec (Tab.25), QInz um 11 msec ab (Tab.27). Die linksventrikuläre Auswurfzeit LVET = QInz - QA ändert sich nicht richtungsgebunden. Vorwiegend als Folge der Frequenzabnahme nimmt die Diastolenzeit um 12% zu. Den Begriff der "glykosidspezifischen Verlängerung der Diastole" (104) lehnen wir ab.

Die elektromechanische Systolendauer ist frequenzabhängig, wie für unsere ~~früheren~~ Versuche in Abb.35 dargestellt ist. Wir haben deshalb versuchsweise die von HEGGLIN und HOLZMANN (83) zur Ermittlung der relativen QT-Zeit angegebenen Formel $QT_{rel} = 0{,}39\sqrt{T}$ (centisec) nach dem Vorschlag von HOLLDACK und WOLF

Tab.24. QS2 (msec). Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
L.M.	494	491	488	493	499	495	497
F.H.	428	428	436	431	430	426	428
x̄	461	459	462	462	464	460	462

Tab.25. QS2 (msec). Peruvosid i.v.

1.) 0,3 mg							
W.K.							
H.L.							
A.W.							
L.M.	497	502	501	500	502	504	494
F.H.	442	438	444	441	444	444	436
2.) 0,6 mg							
W.K.	444	443	442	443	439	450	446
A.W.	419	416	419	415	417	411	410
L.M.	501	503	496	495	496	498	496
F.H.	442	448	441	436	434	439	437
S.Sch.	413	411	404	401	407	407	406
3.) 0,9 mg							
W.K.	463	462	463	463	453	457	446
A.W.	446	439	450	440	442	449	459
L.M.1	489	489	483	484	486	488	479
L.M.2							
A.Sch.	404	396	395	394	398	402	412
G.B.	420	415	413	411	410	412	441
4.) 1,2 mg							
W.K.	422	429	424	419	422	415	427
A.W.	445			427	428	430	429
L.M.	515	515	510	512	506	506	500
F.H.	449	445	440	438	444	437	445
T.K.	439	428	432	428	425	416	414
$\bar{x}$	415,6	448,8	447,1	445,3	445,3	445,9	444,9
dx		- 2,8	- 4,5	- 6,3	- 6,3	- 5,5	- 6,7
n	16	16	16	16	16	16	16
SE	8,3	9,0	8,7	9,0	8,7	9,0	8,1
t		2,11	2,82	4,48	4,24	2,24	2,87
p		.100	.020	.001	.001	.050	.020

(82) auf QInz angewendet, Die so ermittelte "relative elektromechanische Systolendauer" nimmt hochsignifikant um 6% ab und bleibt in den Placeboversuchen unverändert (Tab.26b und 27b).

Tab.26a. QInz. Placebo.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
W.K.	474	475	480	480	472	471	469
H.L.	485	489	478	486	488	491	492
A.W.	472	473	473	473	484	475	471
L.M.	546	544	545	546	549	546	548
F.H.	472	473	481	475	474	472	468
$\bar{x}$	481,8	490,8	490,4	492,0	493,4	491,0	489,4
dx		+ 1,0	+ 0,6	+ 2,2	+ 3,6	+ 1,2	- 0,8
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	14,3	13,6	12,5	13,7	14,2	14,2	15,5
t		1.05	0,19	2.06	1,57	0,78	0,32
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.26b. Relative Systolendauer in %

$\bar{x}$	112,7	109,4	112,5	111,9	111,4	109,8	112,5
dx		- 3,4	- 0,2	- 0,8	- 1,3	- 2,9	- 0,1
n	5	5	5	5	5	5	5
SE	2,9	2,4	2,5	2,9	1,9	2,2	2,2
t		1,33	0,15	0,45	0,69	1,63	0,08
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Die LVET sollte nach den von LANG(106) bzw WEISSLER (223) angegebenen Formeln

$LVET_{rel}$ = Konstante - 1,46 x HF (msec) bzw.

$LVET_{rel}$ = Konstante - 1,60 x HF

bei einer Frequenzabnahme von 3,7 S/min um 5,3 msec bzw 5,9 msec zunehmen. Da die gemessene Zunahme von LVET im Mittel nur 2 msec beträgt, nimmt $LVET_{rel}$ um 3,3 msec bzw 3,9 msec ab. Allerdings nimmt LVET auch in den Placeboversuchen nicht frequenzentsprechend zu; dies ist ein weiterer Hinweis auf die Fraglichkeit von Frequenzkorrekturen.

In den 16 Versuchen, in denen QS2 und QInz simultan gemessen wurden, nimmt die zentrale Pulswellenlaufzeit PWT um etwa 4 msec ab. Eine Signifikanzberechnung wurde nicht durchgeführt. Da die PWT zu den verschiedenen

Tab. 27a. QInz. Peruvosid i.v.

Name	K	5	10	15	30	45	60 min
1.) 0,3 mg							
W.K.	479	482	487	481	467	462	470
H.L.							
A.W.	478	471	470	460	460	467	473
L.M.	546	551	549	547	548	550	542
F.H.	495	473	489	483	483	484	482
2.) 0,6 mg							
W.K.	488	482	484	483	479	487	486
A.W.	455	450	454	451	451	441	442
L.M.	550	557	549	542	540	539	539
F.H.	492	494	486	483	481	488	486
S.Sch.	462	433	439	438	447	449	451
3.) 0,9 mg							
W.K.	488	479	472	465	460	469	461
A.W.	486	474	495	474	477	481	489
L.M.1	535	528	521	523	521	524	515
L.M.2	535	530	522	527	525	525	517
A.Sch.	460	445	450	450	450	450	456
G.B.							
4.) 1,2 mg							
W.K.	473	458	455	450	452	444	457
A.W.	465			459	456	461	458
L.M.	557	547	542	544	542	543	538
F.H.	492	484	477	477	483	478	481
T.K.	472	471	470	467	462	460	458
$\bar{x}$	496,8	489,9	489,4	486,4	484,9	485,6	485,7
dx		- 6,9	- 7,4	-10,4	-11,9	-11,2	-11,1
n	18	18	18	18	18	18	18
SE	7,7	8,7	8,1	8,2	8,1	8,4	7,5
t		3,63	3,46	6,30	7,90	6,67	6,37
p		.005	.005	.001	.001	.001	.001

Tab.27b. Relative Systolendauer in %

$\bar{x}$	113,0	106,5	106,5	106,1	106,5	106,2	107,1
dx		- 6,5	- 6,5	- 6,9	- 6,5	- 6,8	- 5,9
n	18	18	18	18	18	18	18
SE	1,7	1,7	1,8	1,8	1,7	1,8	1,7
t		6.95	6,90	7,40	6.63	7,44	6,59
p		.001	.001	.001	.001	.001	.001

Zeitpunkten nach Gabe von Peruvosid nur je 1 - 3mal zugenommen hat, ist die Abnahme wohl kaum ein zufälliges Ergebnis. Die Abnahme von PWT um 10% und die zugrundeliegende Zunahme der endsystolischen Pulswellengeschwindigkeit erklärt sich zwanglos aus der Zunahme

des systolischen Blutdruckes um 7%.

Aus der Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit c um 10%, der Abnahme von QS2 = t_{syst} um 1,5%, der Zunahme der Herzaktionsdauer T = t_{puls} um 7,8%, der Zunahme der Blutdruckamplitude delta P um 21% und der Zunahme der Diastolendauer t_{diast} um 12% läßt sich nach der Formel von BRÖMSER und RANKE

$$V_s = \text{delta } P \times Q \times t_{syst} \times t_{puls} \times \text{konst} / t_{diast} \times \rho \times c$$

bei Annahme eines gleichbleibenden Aortenquerschnittes Q und gleichbleibender spezifischer Dichte ρ des Blutes eine Zunahme des Schlagvolumens V_s um 4% (in den Placeboversuchen 6%) errechnen. Dieses Ergebnis -keine Änderung oder geringe Abnahme des Herzminutenvolumens- steht im Einklang mit bisherigen Befunden.

Nach SONNENBLICKet al.(191) ist der myocardiale Sauerstoffverbrauch gut mit dem tension-time-index TTI korreliert. TTI = LVET x P x HF.

Der arterielle systolische Mitteldruck P geht in etwa parallel mit dem arteriellen systolischen Blutdruck, so daß man mit kleinem Fehler diese beiden Parameter austauschen kann. TTI nimmt nach Peruvosid im Mittel um 2% ab, nach Placebogabe um 5%; das heißt, der myocardiale Sauerstoffverbrauch dürfte sich unter unseren Versuchsbedingungen nicht wesentlich geändert haben. Dieser indirekte Hinweis entspricht den Angaben der Literatur (14,39,165,81).

5.6 EKG-VERÄNDERUNGEN

Nach Peruvosid war in 15 von 20 Versuchen eine Abflachung der T-Welle im EKG nachweisbar. Eine Signifikanzberechnung erfolgte nicht.

Bei der Auswertung einer früheren Versuchsreihe (173) wurde festgestellt, daß die T-Abflachung nach 0,8 mg Lanatosid C i.v. der Ausgangshöhe der T-Welle in etwa proportional ist, wie Abb.27 zeigt. Die T-Abflachung wird deshalb im folgenden in % des Ausgangswertes angegeben.

Aus Abb.28 ist ersichtlich, daß die T-Abflachung von 15 bis 60 min p.i. konstant ist und im Mittel 10,4% beträgt. Allerdings kommt es auch in 5 von 9 Placeboversuchen zu einer T-Abflachung, die für diese 9 Versuche im Mittel 3,4% beträgt. Die Amplitude des QRS-Ausschlages bleibt dabei unverändert.

Tab.29 zeigt die T-Abflachung nach verschiedenen Dosierungen von Peruvosid und im Vergleich dazu nach Lanatosid C.

Die atrioventrikuläre Überleitungszeit PQ war nach Peruvosid nicht verlängert, nach Lanatosid C war im Mittel eine sehr kleine Zunahme der PQ-Zeit feststellbar (Tab.29).

Im Vergleich mit der Placebogruppe ändert sich die QT-Zeit nicht richtungsgebunden (Tab.29), zumindest nimmt die elektrische Systolenzeit QT im Gegensatz zur elektromechanischen Systolenzeit QS2 bzw QInz nicht ab.

Tab. 28. Abflachung der T-Welle in Extremitätenableitung II des EKG, gemittelt aus den Änderungen 15 - 60 min p.i.

n = Anzahl der Versuche

Substanz	Dosis i.v. mg	n	Kontrolle T-Höhe mm	Abnahme T-Höhe mm	Abnahme T-Höhe %
Placebo		9	4,65	0,17	3,5
Peruvosid	0,3	5	5,00	0,22	4,4
	0,6	5	5,85	0,59	10,1
	0,9	6	4,96	0,50	10,1
	1,2	4	6,59	1,03	15,5
	Mittel	20	5,50	0,56	10,4
Lantosid C	o,8	22	3,31	0,58	17,4

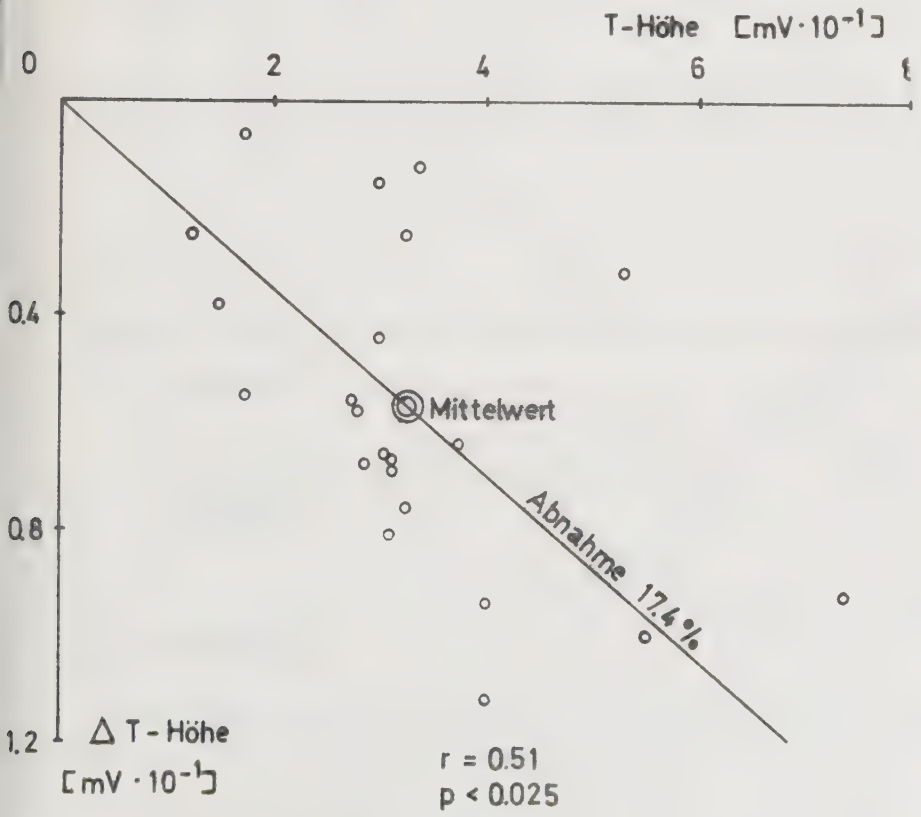


Abb.27. Abhängigkeit der T-Abflachung (T-Höhe) vom Ausgangswert der T-Höhe nach i.v. Gabe von 0,8 mg Lanatosid i.v.

Tab. 29. EKG-Daten vor (K1, K2) und nach Lanatosid C (L), Peruvosid (Pe) und Placebo (Pl). n = Anzahl der Versuche.

	n	K1	K2	15	30	45	60	min
T-Höhe								
Pl	9	4,7	4,6	4,4	4,4	4,5	4,6	mm
L	22	3,3	3,3	2,9	2,7	2,7	2,6	mm
Pe	20	5,5	5,4	5,0	4,9	4,9	4,9	mm
PQ								
Pl	8	188	182	183	187	187	183	msec
L	21	150	157	156	159	160	160	msec
Pe	15	204	205	204	204	206	205	msec
QT								
Pl	9	362	362	367	369	375	377	msec
L	22	380	379	384	383	387	385	msec
Pe	20	410	410	414	411	410	410	msec
ST-Hebung								
Pl	8	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,5	mm
L	22	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	mm
Pe	20	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	mm

Abb.28. T-Abflachung in Relativ-%. Näheres siehe Text.

Die intraventrikuläre Erregungsausbreitung sgeschwindigkeit, gemessen an der QRS-Dauer, änderte sich -bei mehreren Stichproben aus jedem Versuch- nicht.

Eine ST-Senkung ist beim Gesunden nach Peruvosid praktisch nicht feststellbar (Tab.29), sie war in einigen Versuchen angedeutet muldenförmig vorhanden, aber nie größer als 0,5 mm = 0.05 mV.

Die beschriebenen Veränderungen wurden in der Extremitäten-Ableitung II des EKG gemessen. In den meisten Versuchen wurde vor und 65 - 70 min p.i. ein gesamtes Extremitäten-EKG registriert. Bei Durchsicht ergaben sich keine anderslautenden Ergebnisse.

Die Änderung der bisher beschriebenen Meßgrößen ist in Abb.29 bzw Abb.30 dargestellt.

5.7 WIRKUNGSEINTRITT,WIRKUNGSMAXIMUM

5 min nach Ende der zweiminütigen Injektion ist die Wirkung von Peruvosid etwa halb so groß wie die gemessene maximale Wirkung. Dies zeigen die meisten Parameter in Abb.29. Die maximale Wirkung ist 15 oder 30 min p.i. errreicht und bleibt bis zur 60. min annähernd konstant. Eine weitere Verstärkung der Wirkung nach der 60.min konnte in 3 Versuchen, die bis zur 120. min ausgedehnt wurden, nicht festgestellt werden und ist auch aus dem in Abb.29 dargestellten Zeitablauf nicht zu erwarten. Über die Wirkungsdauer kann aus diesen Versuchen naturgemäß keine Aussage gemacht werden.

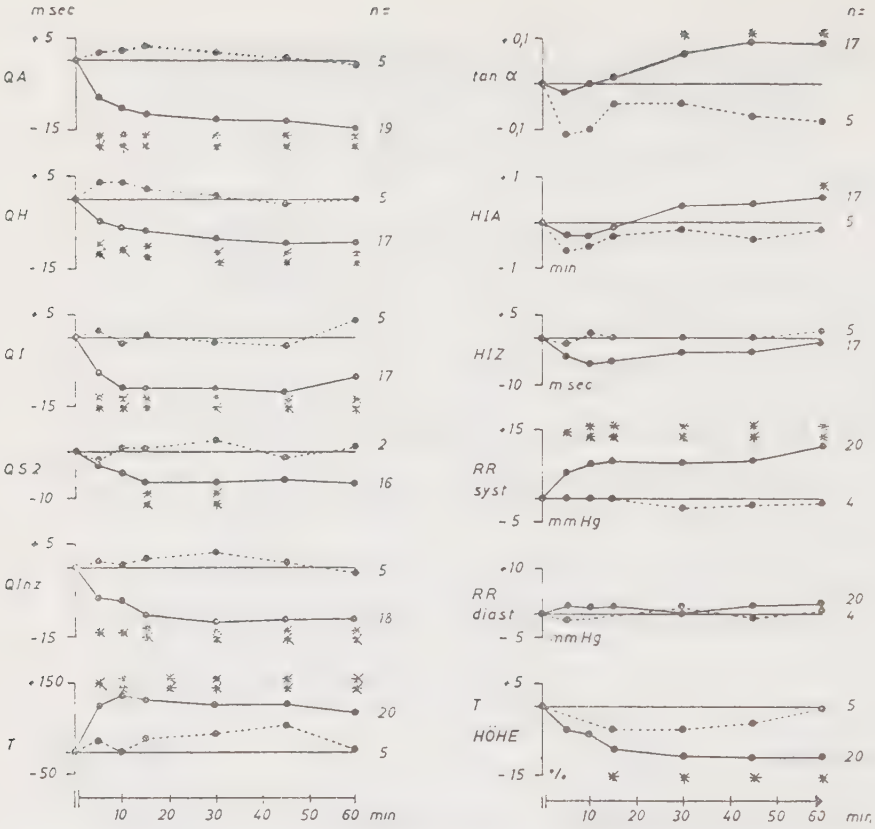


Abb.29. Zeitverlauf der Wirkung von Peruvosid (●——●) und Placebo (●····●) auf die bisher beschriebenen Meßgrößen. Der Kontrollwert wurde gleich 0 gesetzt (durchgehende Waagerechte). n = Anzahl der Versuche. * = p<0,010; ** = p<0,001. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis *und Abb. 24b S. 95.*

Die Zunahme der Herzaktionsdauer T ist schon [illegible] min p.i., bei fortlaufender Registrierung 6 min p.i. maximal. Es darf also behauptet werden, daß in unseren Versuchen die negativ chronotrope Wirkung eher einsetzt als die positiv inotrope Wirkung.

5.8. DOSIS-WIRKUNG-BEZIEHUNG

Abb.30 zeigt, daß die Wirkung von Peruvosid am besten durch die mittlere Änderung von der 15. bis 60. min beschrieben wird. Zur Berechnung der Dosis-Wirkung-Beziehung wurden die mittleren Änderungen der einzelnen Meßgrößen wieder für die Versuche mit gleicher Dosierung (je 4 - 6 Versuche) gemittelt.

Das Ergebnis ist in Abb.30 dargestellt. Placeboversuche sind als Dosis 0,0 angegeben. Placebowirkung und Substanzwirkung sind meist entgegengerichtet,

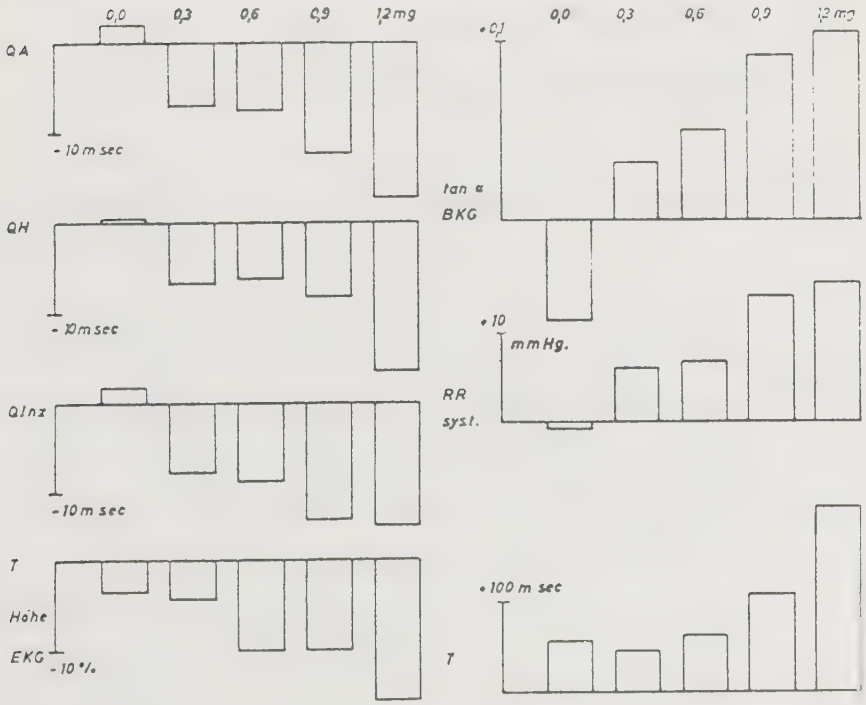


Abb.30. Dosis-Wirkung-Beziehung von intravenös appliziertem Peruvosid am Gesunden. Näheres siehe Text

nur die T-Abflachung im EKG und die Zunahme der Herzaktionsdauer T sind gleichgerichtet. Die Wirkung von 0,3 und 0,6 mg und die von 0,6 und 0,9 mg ist zum Teil nicht wesentlich verschieden. Dazu ist zu bemerken, daß 0,3 mg eine sehr niedrige Dosis ist und daß hier nicht, wie bei Bestimmung einer pharmakologischen Dosis-Wirkung-Kurve üblich, eine geometrische Progression der Dosen (z.B. 0,3; 0,6; 1,2 und 2,4 mg), sondern ein arithmetische Progression (0,0; 0,3; 0,6; 0,9 und 1,2 mg) gewählt wurde.

Nicht alle Parameter, die sich nach Peruvosid signifikant änderten, ließen eine so klare Dosis-Wirkung-Beziehung erkennen. Dies gilt für

HIA: nach 0,3 stärkere Zunahme als nach 0,6 und 0,9.

Blutdruckamplitude: ebenso.

QI: nach 0,9 größere Abnahme als nach 1,2 mg.

QS2: nach Placebo gleiche Wirkung wie nach 0,3 mg und nach 0,6 mg stärkere Abnahme als nach 0,9 mg.

Eine engere Dosis-Wirkung-Beziehung wäre zu erwarten, wenn in jeder Gruppe mit gleicher Dosierung jeweils die gleichen Versuchspersonen enthalten wären. Hier erhielten 3 Versuchspersonen alle 5 Dosen incl. Placebo, eine 4 Dosen, eine 2 Dosen und 4 erhielten nur eine Dosis.

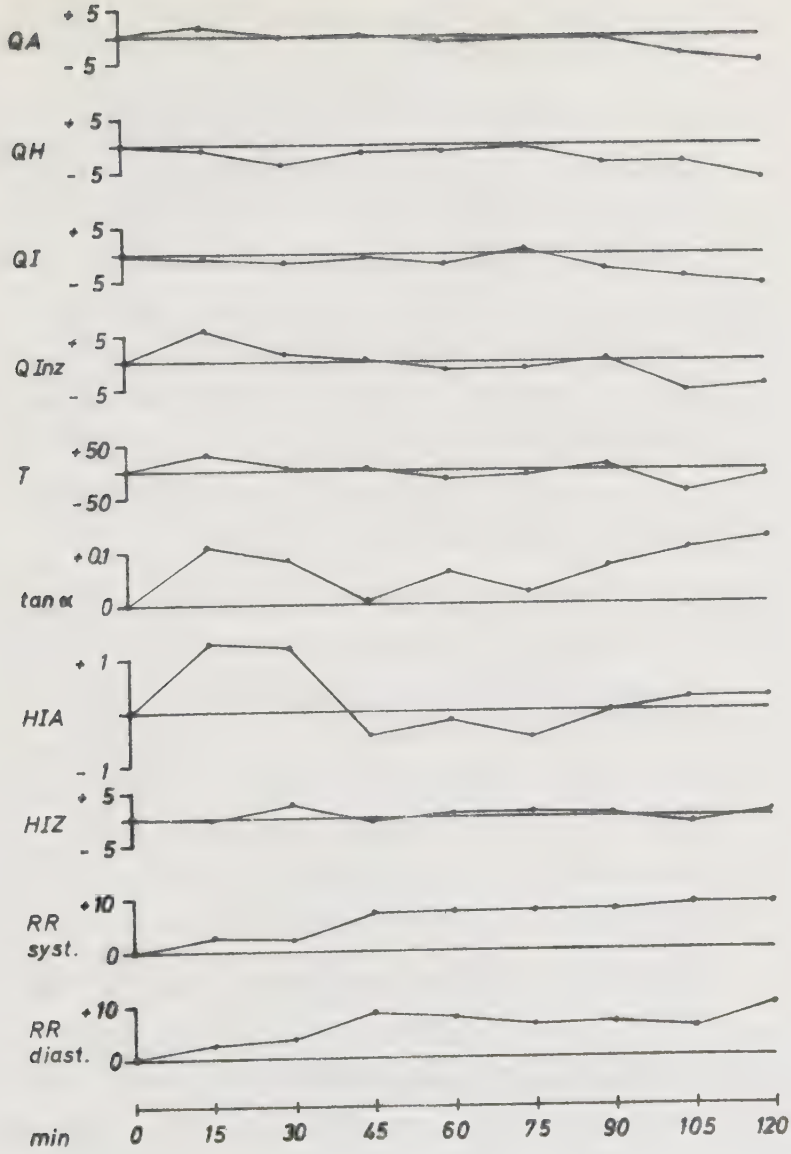


Abb. 31. Wirkungszeitverlauf nach oraler Gabe von Peruvosid. Mittelwerte aus 8 Versuchen. Näheres siehe Tab. 30 und Text.

5.9 ORALE RESORPTION

In 11 Versuchen wurde Peruvosid oral gegeben. Die Dosierungen waren durchschnittlich doppelt so hoch wie bei intravenöser Applikation (siehe unter Methodik). Drei Versuche konnten wegen Übelkeit und Erbrechen nicht zu Ende geführt werden. In diesen Versuchen wurden zweimal 1,8 und einmal 1,2 mg gegeben. Bei zwei weiteren Versuchen trat vorübergehend leichte Übelkeit auf, und zwar je einmal bei 1,8 und 2,4 mg Peruvosid oral. Diese beiden Versuche wurden in die Auswertung aufgenommen.

In fast allen Meßgrößen (Abb.31, Tab.30), die nach intravenöser Applikation signifikant verändert waren, zeigte sich nach oraler Gabe erst nach 90 bis 120 min nach Applikation zunehmend eine den intravenösen Versuchen gleichgerichtete, aber kleinere und meist nicht signifikante Änderung. Vergleicht man die Ergebnisse mit der Placebogruppe (Abb.29), läßt sich auch schon früher ein geringer Effekt erkennen.

Auffällig ist, daß systolischer und diastolischer Blutdruck fast signifikant um 8 mm Hg ansteigen. Eine Zunahme des diastolischen Drucks konnte weder nach intravenöser Applikation noch nach Placebogabe beobachtet werden.

Wir messen diesem wohl unspezifischen Effekt nur insofern Bedeutung bei, als der Anstieg des diastolischen Druckes die isovolumetrische Anspannungsphase verlängern und damit den nach intravenöser Appli-

Tab.30. Wirkung von Peruvosid oral. Dosis im Mittel 1,5 mg.

K = Mittelwert der Kontrollen
SE =mittlerer Fehler der Kontrolle
n = Anzahl der Versuche
$d\bar{x}$ = Differenz zum Kontrollwert
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

	K SE n		15	30	45	60	75	90	1o5	12o
QA	165,6	$d\bar{x}$	+1,4	-0,1	+0,2	-1,2	-0,5	-0,6	-3,6	-4,8
msec	2,2	t	0,62	0,05	0,04	0,36	0,13	0,16	1,03	1,13
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
QH	162,1	$d\bar{x}$	-1,0	-3,6	-1,2	-1,1	0,0	-3,1	-3,0	-6,0
msec	3,2	t	0,63	1,06	0,31	0,32	0,00	1,26	0,94	2,65
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.050
QI	260,8	$d\bar{x}$	-0,9	-1,3	-0,5	-1,8	+1,0	-2,7	-4,2	-5,4
msec	2,5	t	0,34	0,53	0,24	0,48	0,34	0,86	2,45	1,36
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.050	n.s.
QInz	479,9	$d\bar{x}$	+6,0	+1,5	+0,4	-1,4	-1,5	+0,1	-5,6	-4,5
msec	5,2	t	1,74	0,42	0,08	0,40	0,43	0,03	1,70	1,52
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T	1160	$d\bar{x}$	+30	+6	+8	-16	-10	+11	-41	-15
msec	48	t	0,83	0,18	0,19	0,49	0,25	0,32	1,45	0,39
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
tan α	0,92	$d\bar{x}$	+.11	+.08	+.01	+.06	+.02	+.07	+.10	+.12
	0,057	t	1,74	1,12	0,15	0,95	0,33	1,15	1,63	1,58
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HIA	98,6	$d\bar{x}$	+.13	+.12	-.50	-.10	-.46	0	+.14	+.23
mm/10	0,7	t	0,58	0,29	1,14	0,21	1,19	0	0,35	0,44
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HIZ	98,6	$d\bar{x}$	+0,2	+2,4	+0,9	-0,6	+1,0	+0,5	-1,1	+0,7
msec	4,2	t	0,07	1,12	0,28	0,17	0,34	0,17	0,30	0,15
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PS	116,6	$d\bar{x}$	+2,7	+2,4	+7,2	+7,3	+7,4	+7,5	+8,7	+8,8
mmHg	2,1	t	2,07	1,90	5,21	3,29	2,64	4,12	3,52	3,93
	8	p	.100	.100	.005	.020	.050	.005	.010	.010
Pd	81,9	$d\bar{x}$	+2,7	+3,9	+8,7	+7,7	+6,1	+6,4	+5,6	+9,7
mmHg	2,1	t	2,86	1,72	3,47	3,01	2,57	4,21	2,61	5,14
	8	p	.020	n.s.	.020	.020	.050	.005	.050	.005

kation gefundenen Digitaliseffekt teilweise überlagern könnte.

Im gesamten Extremitäten-EKG findet sich 130 min nach oraler Applikation in 6 von 8 Versuchen eine geringe Abflachung der T-Welle im Vergleich zum Ruhe-EKG. Andere EKG-Veränderungen (PQ-Zeit, ST-Höhe, QT-Zeit, TU-Verschmelzungswellen und U-Wellen) wurden nicht beobachtet.

Ein Vergleich mit der Wirkung intravenös zugeführten Peruvosids wird weiterhin erschwert durch die kleinere Anzahl der Versuche. In der Statistik darf man für die verschiedenen Gruppen wegen der verschiedenen Anzahl von ausgewerteten Versuchen nicht das Signifikanzniveau p, sondern nur die t-Werte miteinander vergleichen.

Eine Aussage über die Resorptionsquote bei oraler Verabreichung kann aus den vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Genauigkeit gemacht werden; eine Resorptionsquote in der Größenordnung von 50% (203) ist jedoch aufgrund unserer Daten sehr unwahrscheinlich.

5.10 VERGLEICH MIT LANATOSID C

In einer früheren Studie von SCHNELLE (173) wurde die Wirkung von 0,8 mg Lanatosid C i.v. mit ähnlicher Methodik und an einem vergleichbaren Kollektiv von Versuchspersonen geprüft. Tab.31 zeigt eine zusammenfassung der Ergebnisse. Für die Parameter QA und QH wurden die Werte nur 20 min p.i. ausgemessen.

Bei Vergleich der Ergebnisse ergibt sich etwa gleiche Wirkung bei entsprechender Dosis. Dabei ist die T-Abflachung (Abb.29) nach Lanatosid C ausgeprägter als nach Peruvosid. Auch die anderen EKG-Veränderungen scheinen nach Lanatosid C ausgeprägter zu sein (Tab.29)

Tab.31. Wirkung von Lanatosid C. 0,8 mg i.v.

Abkürzungen siehe Tab. 30

	K SE n		2	5	10	15	20	30	45	60
QA	126	$\bar{dx}$					-7			
msec	20	t					5,52			
	21	p					.001			
QH	139	$\bar{dx}$					-6			
msec	20	t					6.36			
	24	p					.001			
T	1040	$\bar{dx}$	+71	+85	+90	+90	+111	+101	+112	+108
msec	26,1	t	6,35	8,02	9,15	10,4	10,8	6,49	6,33	4,89
	24	p	.001	.001	.001	.001	.001	.001	.001	.001
tan α	1,46	$\bar{dx}$	+.03	-.02	+.11	+.08	+.18	+.09	+.11	+.09
	0,05	t	0,96	0,98	3,51	2,03	4,76	2,59	2,63	2,77
	24	p	n.s.	n.s.	.005	.100	.001	.025	.020	.020
HIZ	89,0	$\bar{dx}$	-2,7	-1,6	-2,4	-1,9	-2,7	-2,4	-3,0	-3,0
mm	2,4	t	2,29	1,97	1,12	2,19	2,19	2,14	2,18	2,75
	24	p	.050	.100	.050	.050	.050	.050	.050	.020
RRs	118	$\bar{dx}$	+1,7	+2,4	+1,0	+4,0	+4,4	+3,3	+5,7	+5,7
mmHg	2,4	t	2,61	2,82	0,81	2,73	3,52	3,07	4,03	3,66
	15	p	.025	.020	n.s.	.020	.005	.010	.005	.005
RRd	71	$\bar{dx}$	+2,3	+1,3	-0,1	+0,9	+2,3	+0,3	+2,3	+1,6
mmHg	2,2	t	1,98	1,02	0,06	0,66	1,74	0,24	2,19	1,59
	14	p	.100	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.050	n.s.

5.11 KORRELATIONEN EINZELNER MESSGRÖSSEN

Voneinander unabhängige indirekte Meßgrößen, die ein Maß für den gleichen biologischen Parameter sein sollen, müssen miteinander korrelieren, und zwar 1.) bezogen auf eine Stichprobe oder ein Kollektiv von Versuchspersonen und 2.) bezogen auf physiologische oder pharmakologisch induzierte Änderungen.

Tanα und HI-Amplitude aus dem BKG haben zwar verschiedene Dimensionen (Impuls bzw Verlagerung), die Stichproben korrelieren aber gut miteinander, wie aus Tab.32a ersichtlich. In Tab.32a sind entsprechend 1.) die Werte für das Kollektiv von Versuchspersonen miteinander verglichen, und zwar zu vier verschiedenen Zeitpunkten des Versuchsablaufs. Die gute Korrelation ist bedingt durch die geringe Streuung der HI-Zeit, die beide Parameter verbindet. Auch von einer Messung zur darauffolgenden gehen tanα und HI-Amplitude einigermaßen parallel (Abb.25 und 26). Nach Gabe von Peruvosid nimmt tanα aber insgesamt auf Kosten der HI-Zeit stärker zu als HIA (Abb.29 und 31). Die Korrelation pharmakologisch induzierter Änderungen von tanα und HIA ist damit nicht gegeben. Der schwieriger auszumessende Parameter tanα kann also nicht durch den leichter auszumessenden Parameter HIA ersetzt werden, weil Bedingung 2.) nicht erfüllt ist.

Die indirekten Parameter der Anspannungszeit QA, QH und QI korrelieren für das Gesamtkollektiv sehr gut miteinander (Tab.32b, c). QA korreliert besser mit QI

Tab. 32. Korrelationen einiger Meßgrößen.

Regressionsgerade: $y = b_{yx} \cdot x + a$

	"x"	"y"	Meß-paare	Korrel.-Koeff. "r"	Signifikanz "p"	Regressionskoeffizienten $"b_{yx}"$	$"b_{xy}"$	"a"
a	tan	HIA	17	o,8999	.oo1	o,71	1,14	-12,20
	tan	HIA	17	o,8547	.oo1	o,61	1,20	o,54
	tan	HIA	17	o,6643	.o10	o,53	o,83	9,17
	tan	HIA	17	o,7756	.oo1	o,61	o,99	o,98
b	QH	QA	19	o,5297	.o50	o,59	o,47	63,67
	QH	QA	19	o,5431	.o50	o,64	o,46	56,27
	QH	QA	19	o,5454	.o50	o,74	o,40	40,98
	QH	QA	19	o,7506	.oo1	1,07	o,53	-9,17
c	QA	QI	19	o,7443	.oo1	o,89	o,63	115,57
	QA	QI	19	o,8405	.oo1	1,18	o,60	71,04
	QA	QI	19	o,8499	.oo1	1,14	o,63	86,30
	QA	QI	19	o,7999	.oo1	1,20	o,54	71,75
d	QH-QA	PQ	10	-o,5979	.100	-1,46	-o,24	213,15
	QH-QA	PQ	10	-o,7049	.o50	-2,01	-o,25	210,09
	QH-QA	PQ	10	-o,7581	.o50	-2,23	-o,26	206,76
	QH-QA	PQ	10	-o,5959	.100	-1,89	-o,19	208,21
e	QInz	QS2	16	o,9471	.oo1	o,94	o,95	-9,32
	QInz	QS2	16	o,9579	.oo1	o,92	1,00	1,59
	QInz	QS2	16	o,9675	.oo1	o,91	1,00	-6,96
	QInz	QS2	16	o,9627	.oo1	o,91	1,02	4,41
f	QS2	QT	12	o,8220	.o10	1,15	o,59	-93,68
	QS2	QT	12	o,8536	.oo1	1,18	o,62	-105,66
	QS2	QT	12	o,8636	.oo1	1,15	o,65	-89,13
	QS2	QT	12	o,7896	.o10	1,09	o,57	-63,99
g	QInz	QT	14	o,8708	.oo1	1,16	o,66	-141,48
	QInz	QT	14	o,9024	.oo1	1,16	o,70	-140,05
	QInz	QT	14	o,8987	.oo1	1,12	o,72	-119,58
	QInz	QT	14	o,8421	.oo1	1,10	o,65	-112,80
h	PWT	Psyst	16	-o,5089	.o50	-o,38	-o,69	139,49
	PWT	Psyst	16	-o,6779	.o10	-o,60	-o,76	145,93
	PWT	Psyst	16	-o,7007	.o10	-o,83	-o,59	155,86
	PWT	Psyst	16	-o,6977	.o10	-o,91	-o,53	161,36

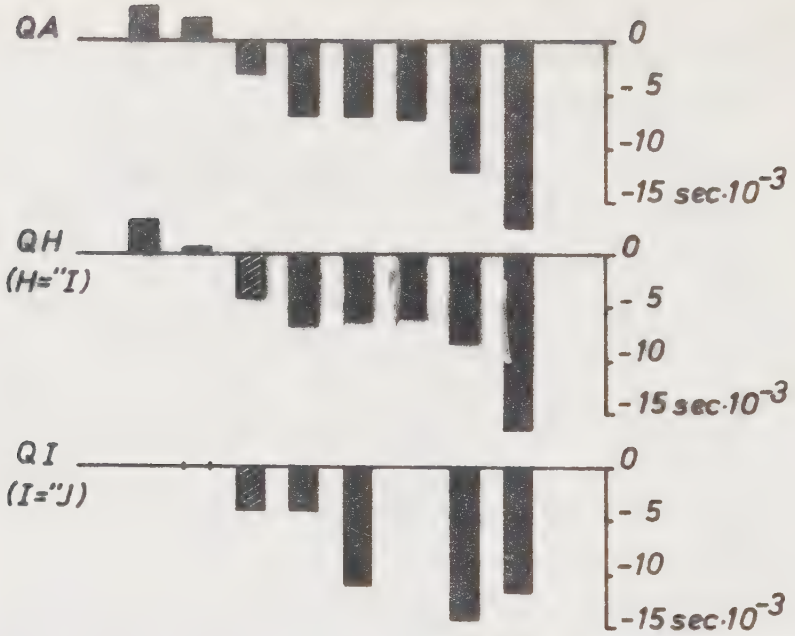


Abb.32. Vergleichende Darstellung der Änderungen von QA, QH und QI nach diversen pharmakologischen Interventionen.

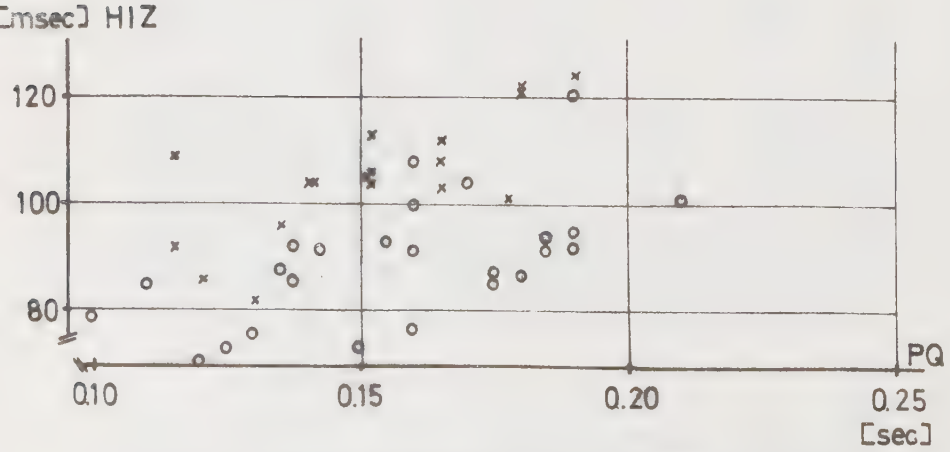


Abb.33. Vorverlagerung der H-Welle durch eine lange PQ-Zeit, dargestellt anhand der zunehmenden HI-Zeit (HIZ) bei zunehmender PQ-Zeit.

(r um o.8) als mit QH (r um o.6). Die Änderungen von Meßwert zu Meßwert gehen je nach Qualität der Registrierungen und Auswertungen verschieden gut parallel (Abb.25 und 26). Insgesamt sind Änderungen der Anspannungszeit durch alle drei Parameter darstellbar, wobei geringe quantitative Unterschiede bestehen (Abb.29, 30, 31 und 32).

Bei der von uns verwendeten Technik der BKG-Registrierung scheint die H-Welle noch von der Vorhofaktion überlagert zu sein. Bei 3 von 9 Versuchspersonen mit einer PQ-Zeit von über o.20 sec erscheint der Punkt H eher als der Punkt A, bei den übrigen erscheint A eher oder gleichzeitig mit H. Dementsprechend ergibt sich auch rechnerisch eine signifikant negative Korrelation von QH-QA gegen PQ (Tab.32d). Für die Abhängigkeit der H-Welle von der Vorhofaktion sprechen zwei weitere Beobachtungen: Das BKG eines herzgesunden Kollegen mit einer PQ-Zeit von o,26 sec ließ eine doppelgipflige H-Welle erkennen. Bei einer 45 Jahre alten Patientin mit einem fixed-rate-Schrittmacher war die Vorhoffrequenz um 10 - 30 % höher als die Schrittmacherfrequenz (72.3 S/min).
Auf jede elektrische Kammerregung (Linksschenkelblockbild) und auf jede elektrische Vorhoferregung folgte eine H-Welle im Abstand von o,19 - o,21 bzw o,15 - o,18 sec. Die vorhofbedingte H-Welle war meist auch bei Einfallen in die Kammersystole erkennbar.

Nach diesen Befunden darf eine Änderung von QH nur dann auf eine entsprechende Änderung der Anspannungszeit zurückgeführt werden, wenn PQ konstant bleibt. Das war in unseren Untersuchungen der Fall. Die I-Welle des BKG

wird durch die Vorhofaktion nicht mehr beeinflußt. QI-QA und PQ korrelieren nicht miteinander. Die Vorverlagerung der H-Welle bei verländerter PQ-Zeit geht auf Kosten einer Verlängerung der HI-Zeit, wie Abb.33 zeigt.

QS2 korreliert signifikant mit QInz und QT, QInz und QT korrelieren auch untereinander (Tab.32e,f,g). Bei gleich hohem Signifikanzniveau ist die Korrelation von QS2/QInz mit einem Korrelationskoeffizienten r um o,96 wesentlich besser als die Korrelation QS2/QT (r um o,83) und QInz/QT (r um o,88). In einem Einzelfall ändern sich QT mit QInz und QS2 gleichsinnig (Abb.26), in den allermeisten Einzelversuchen und für die Versuche mit Gabe von Peruvosid sind die Änderungen von QT einerseits und QInz und QS2 anderseits nicht gleichsinnig.

QS2 und QInz ändern sich allen Einzelversuchen nahezu gleichsinnig (Abb.25 und 26). Insgesamt wird nach Peruvosid QInz auf Kosten der Pulswellenlaufzeit PWT etwas stärker verkürzt als QS2.

Die Verkürzung der postsystolische PWT wird auf den Anstieg des systolischen Blutdruckanstiegs zurückgeführt. Dieser physiologisch verständliche Kausalzusammenhang kann jetzt auch noch durch die signifikante negative Korrelation von systolischem Blutdruck und PWT erhärtet werden. Das vergleichsweise niedrige Signifikanzniveau ist bei der geringen Streuung der Blutdruckwerte und der -im Vergleich zu der kurzen Dauer von PWT- relativ großen Meßungenauigkeit nicht überraschend(Tab.32h).

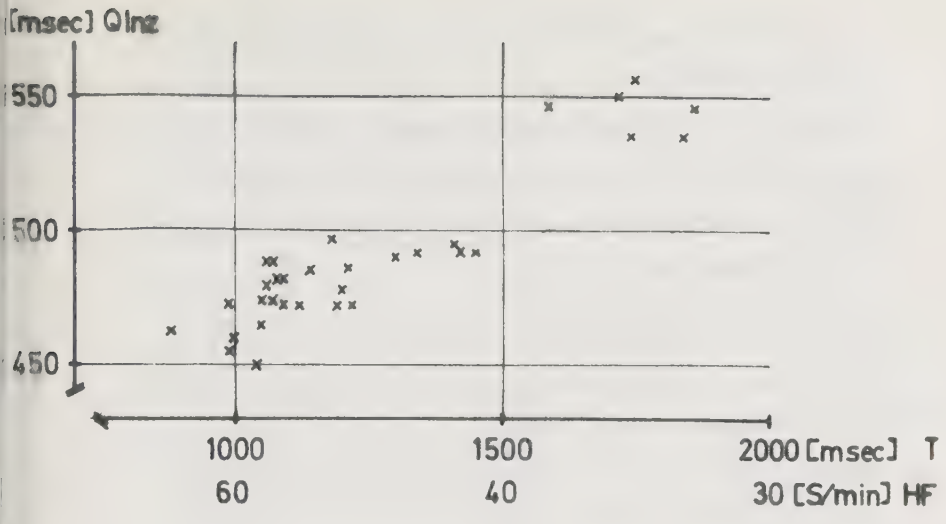


Abb.34. Abhängigkeit der elektromechanischen Systolenzeit (QInz) von der Herzaktionsdauer (T) bzw. Herzfrequenz (HF).

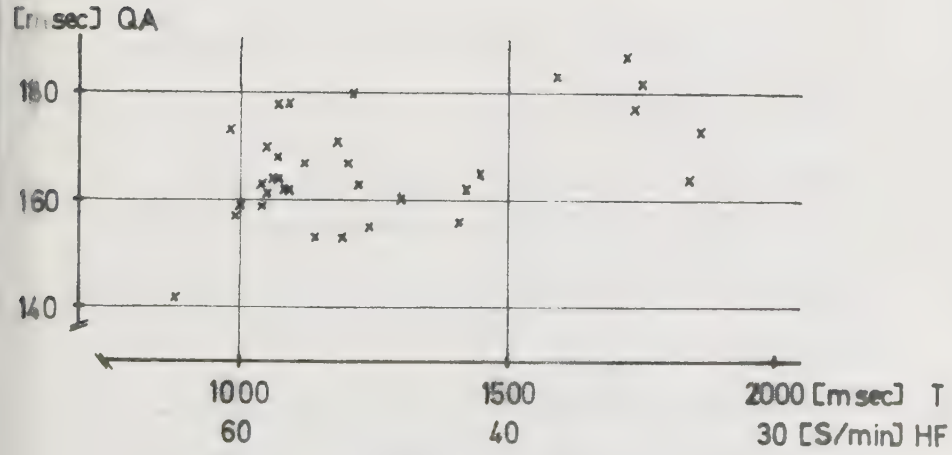


Abb.35. Abhängigkeit der QA-Zeit von der Herzaktionsdauer (T) bzw. Herzfrequenz (HF).

In der Einleitung wurde die Frequenzabhängigkeit der Anspannungszeit erwähnt. Ihre Gültigkeit für ein Kollektiv von Versuchspersonen kommt in Abb.34 angedeutet zum Ausdruck. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß diese Beziehung auch bei pharmakologisch induzierten Änderungen gültig ist.

In stärkerem Ausmaße sind QS2, QInz und QT frequenzabhängig. Abb.35 zeigt dies für QInz. Für QT ist die Frequnzkorrektur nach HEGGLIN und HOLZMANN in der EKG-Praxis auf breiter Basis eingeführt. Von einer Messung zur darauffolgenden ändern sich QS2 und QInz einerseits und T (umgekehrt proportional der Herzfrequenz) in der Regel gleichgerichtet (Abb.25 und 26). Die Änderung von QS2 bzw QInz ist dabei 5 - 10mal kleiner als die Änderung von T.

5.12. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Nach intravenöser Applikation von Peruvosid konnten wir folgende Befunde feststellen:

a) Zunahme der initialen Blutauswurfgeschwindigkeit.

b) Verkürzung der isometrischen Anspannungsphase (in zwei unabhängig voneinander bestimmten Meßgrößen).

c) Verkürzung der Gesamtsystolenzeit (in zwei unabhängig voneinander bestimmten Meßgrößen); die linksventrikuläre Auswurfzeit blieb gleich.

d) Abnahme der Herzfrequenz bereits 5-10 min nach Injektion maximal (Maximum der Änderung der übrigen Meßgrößen erst nach 15-30 min).

e) Zunahme des systolischen Blutdrucks bei gleichbleibendem diastolischem Blutdruck.

f) Abflachung der T-Welle im EKG.

Bei Aufschlüsselung nach Dosierungen (je 5mal 0.3; 0.6; 1.2 und 6mal 0.9 mg Peruvosid) läßt sich eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung für die meisten der angeführten Parameter feststellen. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den durch iv-Applikation von 0.8 mg Lanatosid C induzierten Veränderungen ergibt mit Ausnahme der T-Abflachung im EKG etwa gleiche Wirksamkeit bei gleicher Dosis. Bei oraler Gabe von Peruvosid traten in einem Teil der Versuche Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten des Magens auf. In den verwertbaren Versuchen zeigten sich Änderungen der oben beschriebenen Meßgrößen 90-120 min nach Applikation. Diese Änderungen waren gleichgerichtet, aber geringer als bei einer halb so großen i.v. verabreichten Dosis.

6. DISKUSSION

6.1. PLACEBOWIRKUNG

Unter Placebowirkung verstehen wir im folgenden die Richtung der Änderung der untersuchten Meßgrößen jeweils über einen ganzen Placeboversuch (nicht die evtl. Sofortwirkung der Placebogabe). Die Placebowirkung in diesen akuten pharmakologischen Einfachblindversuchen besteht in einer geringen Abnahme von Herzfrequenz und Kontraktilität. Wegen der geringen Anzahl der Versuche sind diese Änderungen meist nicht signifikant. Die hier festgestellte Placebogabe entspricht einer Abnahme des ß-adrenergen Antriebs, denn

a) nach Gabe eines ß-Rezeptorenblockers ist bei einem vergleichbaren Kollektiv von Versuchspersonen das Muster der Wirkung gleich, nur stärker ausgeprägt (238),

b) eine Frenquenzsenkung als Folge einer Parasympathicusstimulierung würde ohne Änderung der hier bestimmten Parameter der Kontraktilität einhergehen. Dies zeigen Versuche, in denen bei vergleichbarer Versuchsanordnung und einem vergleichbaren Kollektiv von Versuchspersonen 1 mg Atropin injiziert wurde. Trotz erheblicher Frequenzsteigerung ändern sich die Parameter der Kontraktilität nicht (51). Parasympathische Stimulation führt bei konstant gehaltener Frequenz zu keiner Kontraktilitätsänderung des linken Ventrikels (166).

Es ist bemerkenswert, daß die Abnahme des sympathischen Antriebs trotz der langen Ruheperiode von 60 min und der Gewöhnung der Versuchsperson an den Versuchsablauf noch eindeutig nachweisbar war. Die Größe dieser Änderungen wären bei Einbeziehung der ersten Kontrollmessun-

gen, bei denen die Versuchspersonen noch nicht an den Meßvorgang adaptiert sind und die aus diesem Grunde nicht berücksichtigt wurden, erheblich größer.

Bei einer Versuchsdauer von mehr als 2 - 3 Stunden sind die meisten Versuchspersonen ziemlich plötzlich nicht mehr in der Lage, weiterhin ruhig und entspannt zu liegen. Dies zeigt sich auch an einer Zunahme von Herzfrequenz und Kontraktilität, also in einem zur hier beschriebenen Placebowirkung entgegengesetzten Verhalten.

Das Ausmaß und die Richtung der Placebowirkung ist von mehreren Faktoren abhängig.

a) Bei unruhigen Versuchspersonen sind die Spontanschwankungen von Messung zu Messung größer; jeder kleinste äußere Reiz, z.B. eine Injektion in die Infusion, wird mit einer Frequenzsteigerung beantwortet und erst gegen Ende des Versuchs wird eine gleichbleibende Herzfrequenz errreicht. Bei ruhigen Versuchspersonen wird rasch eine konstant niedrige Herzfrequenz erreicht. Die Unterscheidung einer tatsächlich ruhigen und entspannten von einer nur scheinbar entspannten Versuchsperson gelingt oft nur dem Geübten.

b) Je eingreifender der Meßvorgang an der Versuchsperson ist, um so länger dauert die Adaptation und um so größer ist der Placeboeffekt.

c) Bei vergleichbarer Versuchsanordnung scheint auch die Person des Untersuchers eine Rolle zu spielen.

Diese Analyse zeigt, daß Placeboversuche in jeder Versuchsserie neu durchzuführen sind und daß auf keinen Fall entsprechende Daten aus der Literatur übernommen werden dürfen.

6.2. HERZFREQUENZ

Bei klinischer Anwendung von Herzglykosiden ist in der Regel bei Patienten mit Sinusrhythmus, besonders bei insuffizienzbedingter Tachykardie, eine Frequenzsenkung feststellbar. So fand z.B. ZIPF (237) bei 15 Patienten mit akut aufgetretener Linksherzinsuffizienz nach dreitägiger intravenöser und oraler Gabe von Peruvosid eine mittlere Abnahme der Herzfrequenz um 46 Schläge/min. Im Vergleich dazu ist die von uns festgestellte Frequenzabnahme von 46.5 auf 43.o Schläge/min minimal, aber signifikant und dosisunabhängig. Es ist nicht verwunderlich, daß diese geringe Wirkung von den meisten Untersuchern nicht bzw. erst bei toxischen Dosen festgestellt werden konnte (164, weitere Lit. bei 181).

Als Ursache der Frequenzsenkung kommt beim Herzgesunden eine regulatorische Anpassung an eine verbesserte Herzleistung nicht in Frage, zumal die negativ chronotrope der positiv inotropen Wirkung zeitlich voraneilt (siehe unter 5.7.).

Ist die Frequenzsenkung beim Gesunden durch eine Vagusstimulierung (24, 210), eventuell auch durch eine Vagussensibilisierung (111, 210) bedingt? Vagusstimulierung führt zu einer Überhöhung der T-Welle im EKG (83, 171), umgekehrt Atropinisierung zu einer T-Abflachung (beim Gesunden 5 und 10 min nach 1 mg Atropin i.v. um 17 %) (51). Die T-Abflachung nach Peruvosid und Lanatosid C scheint zunächst gegen eine Vagusstimulierung zu sprechen. Bei genauer Analyse stellt sich aber heraus, daß die T-Abflachung um so geringer ist (s.

Abb. 36), je ausgeprägter die Frequenzsenkung ist. Als Ursache der Frequenzsenkung kommt also eine Vagusstimulierung durchaus in Betracht.

Im Bereich toxischer Dosen vermindern Herzglykoside bezüglich des Frequenzeffektes die Empfindlichkeit des Herzens für Adrenalin (164). Da Lanatosid C nach adäquater ß-Rezeptorenblockade eine nur halb so große Frequenzsenkung verursacht wie ohne vorhergehende ß-Rezeptorenblockade (12), spielen die Adrenalinempfindlichkeit bzw. die Ansprechbarkeit der ß-Rezeptoren oder eine verminderte Stimulation der ß-Rezeptoren wohl auch im Bereich therapeutischer Dosen eine gewisse Rolle.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen auch beim Herzgesunden eine primäre negativ chronotrope Wirkung von Herzglykosiden feststellbar ist. Neben einer direkten Glykosidwirkung auf den Sinusknoten kommen als Ursache Veränderungen im Antrieb oder in der Ansprechbarkeit des parasympathischen und sympathischen Nervensystems in Frage.

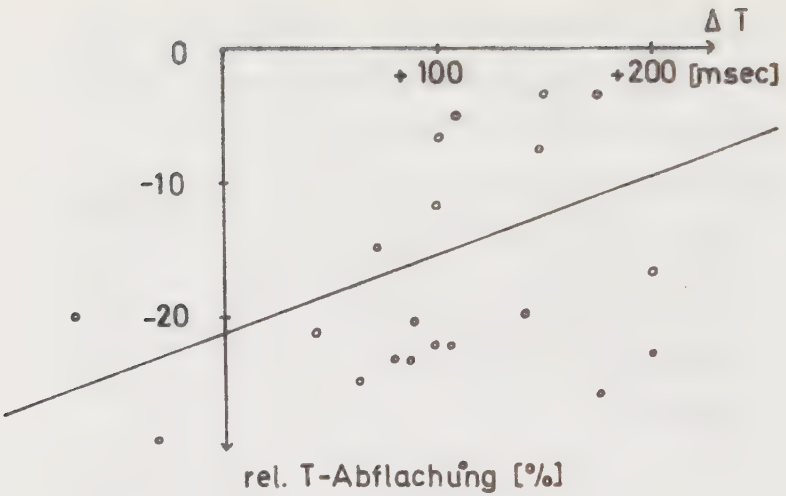


Abb. 36 zeigt angedeutet, daß nach Gabe von 0,8 mg Lanatosid C (Daten nach SCHNELLE, 137) die relative T-Abflachung im EKG um so größer ist, je weniger die Herzfrequenz abnimmt (T zunimmt).

6.3. BLUTDRUCK

Der arterielle Mitteldruck nahm in unseren Versuchen nach i.v. Gabe von Peruvosid praktisch nicht zu. Es ist wahrscheinlich, daß sich hier die nach Gabe von Glykosiden eintretende Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes und die Abnahme des HMV etwa die Waage hielten. Wieweit die beiden letztgenannten Änderungen tatsächlich aufgetreten sind, können wir aufgrund unserer Ergebnisse nicht sagen. Wir dürfen (aufgrund eigener Erfahrungen bei der Prüfung primär cardial und/ oder primär peripher wirksamer Arzneimittel) an-

nehmen, daß beim Gesunden der arterielle Mitteldruck von allen indirekt zugänglichen Meßgrößen am genauesten und am schnellsten wieder auf den Ausgangswert einreguliert wird. Mit dieser Überlegung kommen wir zur Deutung der glykosidinduzierten HMV-Abnahme beim Herzgesunden: Der periphere Gesamtwiderstand nimmt primär zu, der dadurch bedingte Anstieg des arteriellen Mitteldruckes induziert - gegenregulatorisch - eine Abnahme des HMV.

Diese Deutung erscheint sinnvoller als die Annahme, daß das gesunde Herz sich bereits unter Normalbedingungen bis zu einem Grenzwert kontrahiert und daß nach Glykosidgabe das SV als Folge der verminderten diastolischen Füllung verkleinert wird. Gegen diese Vorstellung spricht auch die Abnahme der endsystolischen Herzgröße mit gleichzeitiger Erhöhung des HMV nach Adrenalin beim Herzgesunden (siehe unter 2.1.3.6).

Zusammenfassend würden wir die Befunde der Literatur folgendermaßen deuten: Die Kontraktilität wird durch Glykoside erhöht, als Folge davon nimmt die Herzgröße etwas ab. Aufgrund des Druckanstiegs und evtl. auch aufgrund der glykosidinduzierten Druckanstiegsgeschwindigkeit im Bereich der Barorezeptoren nimmt das HMV trotz Kontraktilitätssteigerung ab.

Die Zunahme der Blutdruckamplitude ist bei kaum verändertem Mitteldruck am ehesten Folge der Kontraktilitätszunahme; eine Zunahme des SV darf man nach der Literatur wohl ausschließen (siehe unter 2.2.7.).

Das vorgefundene Muster des Blutdruckverhaltens paßt gut in das unter 2.1.4.3. konzipierte Schema (Tab.1 und Abb.4).

6.4. ANSPANNUNGSZEIT UND VERGLEICHBARE PARAMETER

Nach der Auffassung von SCHWIEGK und JAHRMÄRKER (181) sind Anspannungs- und Druckanstiegszeit zwar ein "empfindliches kardiales Kriterium", zur Beurteilung der Glykosidwirkung aber "nur als qualitativer Nachweis zu werten". Unsere Ergebnisse - eine signifikante und dosisunabhängige Verkürzung voneinander unabhängiger Meßgrößen der Anspannungszeit - rechtfertigen den Schluß, daß Änderungen der Anspannungszeit resp. QA zur Quantifizierung von Glykosidwirkungen zumindest unter den gegeben Versuchsbedingungen geeignet sind. Aufgrund der unter 2.1.6.3. dargestellten theoretischen Überlegungen ist eine Beurteilung von QA oder AZ als Kontraktilitäsparameter nur möglich,

a) wenn der diastolische Blutdruck sich nicht wesentlich ändert. Es ist jeweils zu prüfen, inwieweit diese Bedingungen auch bei Glykosidprüfungen an herzinsuffizienten Patienten zutreffen,

b) wenn Vergleiche nur bei vergleichbaren Kollektiven von Versuchspersonen oder Patienten, vergleichbarer Anwendungsdauer und bei vergleichbaren Versuchsbedingungen bzw. vegetativer Ausgangslage angestellt werden. Patienten, bei denen die positiv inotrope Glykosidwirkung auf den linken Ventrikel durch die Primärerkrankung von der Norm abweichen könnte (Mitralstenose, mit oder ohne Vorhofflimmern, Panzerherz, Hyperthyre-

ose, Myocardosen), sind gesondert zu beurteilen.
c) wenn Zeitabschnitte, die in der AZ enthalten sind, primär aber nichts mit der Kontraktilität zu tun haben, kontrolliert werden. Hier kommen eine Verlängerung der QRS-Dauer, z.B. bei Auftreten eines Linksschenkelblocks oder eine Verlängerung der Umformungszeit bei verminderter Kammerfüllung in Frage.
Die genannten Bedingungen sind bei Untersuchungen herzgesunder junger Versuchspersonen sicherlich öfter erfüllt als bei herzinsuffizienten Patienten. Die Verkürzung der AZ bei der Glykosidbehandlung der Herzinsuffizienz ist in der Literatur hinreichend belegt (17,18,77,237). Vergleicht man die in Tab. 33 zusammen gestellten Daten, dann stellt sich die Frage, ob die glykosidbedingte Verkürzung der AZ bei herzinsuffizienten Patienten wirklich größer ist als bei Herzgesunden. Ein exakter Vergleich der beiden Gruppen von Versuchsobjekten aufgrund der Tab. 33 ist nicht möglich, da z.B. bei den Herzgesunden im Mittel niedrigere Dosierungen verwendet wurden. Daß die "spezifische Ansprechbarkeit des Herzmuskels....beim insuffizienten Herzen weitaus größer als beim normalen" Herzen ist (181), kann nach diesen Daten bezweifelt werden. Damit muß auch die Deutung von Einzelversuchen bei isolierter Rechts- oder Linksherzisuffizienz (erheblich stärkere Verkürzung der AZ des insuffizienten Ventrikels) im Sinne eines"Halbseiteneffekts" (BUHR, zit.n. 181; 18) bezüglich ihrer generellen Gültigkeit in Frage gestellt werden.

Tab. 33. Änderungen der Anspannungszeit (AZ), der linksventrikulären Auswurfzeit (LVET), der Herzfrequenz (HF) und des mittleren Blutdrucks (RR) bei Patienten mit Herzinsuffizienz (H) und Normalpersonen (N). [1]: Daten nach Frequenzkorrektur. [2]: Zusätzliche Therapie mit Diazepam. D: Digitoxin; L: Lanatosid C; PE:Peruvosid; PR:Proscillaridin; S: Strophanthin.

	Dosis	Appl.	Zeit	n	AZ	LVET	HF	RR	Lit.
	mg				msec	msec	S/min		
H L	1,2-1,6	i.v.	40-60 min	13	-17	-10	0	0	(224)
H PE	0,9/die	i.v.	3 Tg.	15	- 7	+ 8	-46		(237)
H PE	1,2/die	p.o.	3 Tg.	25	- 9	+ 8	-46		(237)
H PR	3,5	p.o.	1 Tg.[2]	5	- 4[1]	-21[1]	+ 9	+3	(77)
H S	9/8	i.v.	1 Tg.[2]	5	- 5[1]	-29[1]	+ 2	+2	(77)
H PR	?	?	? Tg.	9	- 3	- 4	0	-1	(59)
N L	0,8	i.v.	15-60 min	24	- 6	-13	- 4	+4	(173)
N PE	0,75	i.v.	"	19	- 9	+ 2	- 4	+3	eigene
N PR	0,5/die	i.v.	3 Tg.	10	- 2	+14	- 5	-3	(59)

In neuerer Zeit stellt REITER (159) fest, "daß Digitalis auf den unbeeinflußten Herzmuskel stärker positiv inotrop wirkt als auf den geschädigten". Die zugrundeliegenden Befunde - eine stärkere Zunahme der Kontraktionskraft nur bei zwei von vier verwendeten Konzentrationen von Dihydroouabain und nur bei Bewertung der absoluten Änderungen an einem bestimmten Versuchsobjekt (Meerschweinchenpapillarmuskel) bei einer bestimmten Art und einem bestimmten Grad der Vorschädigung (durch

Barbiturate) und ohne eine überzeugende statistische Analyse - rechtfertigen eine so verallgemeinernde Aussage unseres Erachtens nicht.

Am Modell des Papillarmuskels konnte REITER (159) verschiedene Muster inotroper Wirkungen finden. Die vom Papillarmuskel entwickelte Spannung steigt an, wenn die Geschwindigkeit und/oder die Dauer des Spannungsanstiegs zunehmen. Bei Zusatz von Herzglykosiden im Bereich "therapeutischer Dosen" nimmt die Geschwindigkeit mehr zu als die Dauer abnimmt, es resultiert eine Zunahme der entwickelten Spannung. Bei Einsatz "toxischer Dosen" nimmt die Dauer mehr ab als die Geschwindigkeit zunimmt, es resultiert eine Abnahme der entwickelten Spannung. REITER möchte nun den Begriff "positiv inotrop" für die "Kontraktionskraft", meßbar als entwickelte Spannung, reservieren und für den steileren Spannungsanstieg den Begriff "positiv klinotrop" anwenden und mit letzterem die primäre Wirkung von Herzglykosiden beschreiben. Bei Annahme dieses Konzepts würden aus einer Verkürzung der AZ nur Aussagen über die positiv klinotrope, nicht über die positiv inotrope Wirkung, möglich sein.

In der Einleitung wurde begründet, warum dieser Begriff der Inotropie - dessen Meßgröße der systolische Blutdruck wäre - für Untersuchungen am Herzen in situ ungeeignet ist. Andererseits stellt sich die Frage, ob bei modernen Begriffen von Kontraktilität (bei denen neben der Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt teilweise auch eine Verkürzung der Druckanstiegszeit bis zum Erreichen des maximalen Druckes positiv

bewertet wird) nicht die "Geschwindigkeit" überbewertet wird.

Für unsere Fragestellung - die Prüfung von verschiedenen Dosen und Applikationsformen von Herzglykosiden am Gesunden - bleibt es belanglos, ob wir eine "positiv inotrope" oder eine "positiv klinotrope" Wirkung messen. Für die Feststellung einer therapeutischen Wirkung oder der optimalen Dosis am einzelnen Patienten kommt die Verkürzung der AZ zur Zeit nicht in Betracht.

Auf einen Vorteil unserer Auswertungstechnik ist besonders hinzuweisen. Wenn jeder Endpunkt eines Zeitintervalles einzeln festgelegt wird, kann der Untersucher nicht überblicken, wie groß das auszumessende Zeitintervall ist. Damit ist der subjektive Einfluß des Auswerters auf die Meßgröße ausgeschaltet. Bei diesem Verfahren wird es nicht - wie in anderen Untersuchungen (237) - vorkommen, daß in allen 14 untersuchten Fällen einer Gruppe die UZ abnimmt, davon aber siebenmal nur um 1 msec = o,1 mm. Eine solche Häufigkeitsverteilung ist unwahrscheinlich.

6.5. AUSTREIBUNGSZEIT

WEISSLER et al.(224, 226) fanden bei herzinsuffizienten Patienten und Normalpersonen nach Glykosidgabe eine Verkürzung der absoluten und der frequenzkorrigierten Austreibungszeit (LVET) und halten diese Meßgröße für einen geeigneten Parameter zur Feststellung glykosidinduzierter Kontraktilitätsänderungen. Wir fanden - auch nach der vorgeschlagenen Frequenzkorrektur -

fast keine Abnahme der LVET. Ebenso konnte ZIPF (237) - allerdings bei sehr starker Frequenzabnahme - keine Abnahme der LVET nach Peruvosid feststellen. Die meisten Untersucher fanden eine Abnahme der LVET nach Glykosidgabe (59, 77,174). Es ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, daß verschiedene Herzglykoside die LVET unterschiedlich beeinflussen.

Als direkter Kontraktilitätsparameter kommt LVET aus den in der Einleitung (2.1.6.4.) erwähnten Gründen nicht in Betracht.

6.6. BKG UND KONTRAKTILITÄT

Aufgrund der in der Einleitung dargestellten Überlegungen muß sich eine Kontraktilitätssteigerung im BKG folgendermaßen zeigen: Eine höhere frühstystolische Blutauswurfgeschwindigkeit dV/dt kommt in einer schnelleren kranial gerichteten Verlagerung des Blutes und als "reactio" dazu in einer schnelleren entgegengerichteten Verlagerung von Versuchsperson und BKG-Tisch zum Ausdruck. Dies entspricht der Versteilerung des HI-Abfalls in der ULF-D-BKG-Registrierung. Diese wird als Zunahme von "tan α" gemessen. Nach Glykosidgabe nahm tan α signifikant und dosisunabhängig zu. Dies bestätigt die Interpretation der ballistokardiographischen Kurven.

Der Beginn des Blutauswurfs muß nach diesem Konzept als Beginn des HI-Abfalls zum Ausdruck kommen. Der Beginn des HI-Abfalls ist bei unserem BKG-System durch eine positive Welle (Vorhof-H) überlagert, die vorhof-

bedingt ist. Damit ist nicht ganz sicher , ob eine Vorverlagerung des Beginns des HI-Abfalls (im Sinne einer Verkürzung der Anspannungszeit) zu einer genau gleich großen Vorverlagerung des Punktes H führt. Möglicherweise ist die gemessene Vorverlagerung kleiner als die tatsächliche.

Die QH-Zeit sollte um die frühsystolische Pulswellenzeit kürzer sein als QA. Bei den Versuchspersonen mit kurzer PQ-Zeit ist QH sogar größer als QA, das Ende der Anspannungsphase kommt also zumindest verzögert zur Darstellung. Als Ursache kommen die Relativbewegungen zwischen Versuchsperson und BKG-Tisch in Frage, da alle anderen Faktoren (siehe unter 3.1.) zu einer zeitlichen Vorverlagerung von H führen müssen.

Unsere Ergebnisse belegen, daß Änderungen von QH tatsächlich Änderungen der AZ anzeigen. Umgekehrt ist aber durch die Verkürzung von QH nicht zu belegen, daß die nach der herkömmlichen Methode ermittelte AZ (QA-PWT) tatsächlich die Anspannungszeit repräsentiert. Die theoretische Forderung (unter 2.1.6.3.), daß Änderungen der "echten Anspannungszeit" besser in QA als in der konventionellen AZ zum Ausdruck kommen, ist durch das BKG aus methodischen Gründen nicht experimentell zu belegen.

Über die Wertigkeit von QI oder QI' als Kontraktilitätsparameter siehe unter 5.4.3.

Für die Wertigkeit der ULF-Ballistokardiographie in der klinischen Pharmakologie ergibt sich demnach:
1. Änderungen von tan α können als Änderungen der frühsystolischen Auswurfgeschwindigkeit interpretiert

werden.

Bei den in unserem Labor durchgeführten Untersuchungen mit verschiedenen Pharmaka (Lanatosid C, Peruvosid, Propanolol, Practolol, Glucagon) gingen eine Zunahme von tan α und eine Abnahme der AZ weitgehend parallel. Lediglich starke Frequenzänderungen in beide Richtungen und eine deutliche Änderung des Blutdruckes stören diese Beziehung.

Änderungen des HMV beeinflussen die von uns verwerteten Meßgrößen nicht. Dies ist besonders zu betonen, da bei der früher üblichen Ermittlung des HMV aus dem BKG ähnliche Kurvenanteile einbezogen wurden.

2. tan α und AZ sind in erster Linie von der Kontraktilität abhängig. Eine Zunahme der Kontraktilität kommt einerseits in einer Zunahme von dp/dt in der isovolumetrischen Kontraktionsphase und damit in einer Verkürzung der AZ zum Ausdruck, andererseits in einer Zunahme der Auswurfsgeschwindigkeit dV/dt in der frühen Systole und damit in einer Zunahme von tan α. Änderungen der Kreislaufeinstellung, die mit Kontraktilität nichts zu tun haben, können tan α oder AZ "unspezifisch" verändern und den anderen Parameter unbeeinflußt lassen. Möglicherweise ist tan α unter bestimmten Bedingungen - z.B. Blutdruckanstieg - ein besserer Kontraktilitätsparameter als andere Meßgrößen. Eine endgültige Aussage ist aufgrund unserer Daten noch nicht möglich.

3. Die wesentlichen Meßgrößen aus dem ULF-D-BKG, tan α und QH, sind weniger exakt zu bestimmen als die anderen von uns verwendeten Parameter, d.h. der relative Meß-

fehler ist größer. Das kommt in unseren Untersuchungen in einer stärkeren Streuung der pharmokologisch induzierten Änderungen zum Ausdruck und führt bei prozentual etwa gleich großer Änderung von QH und QA zu einem größeren Prüfwert und einem höheren Signifikanzniveau für QA. QH sollte demnach als zusätzliche Kontrolle zu QA angesehen werden. DasBKG allein erscheint zur Beurteilung pharmakologisch induzierter Kontraktilitätsveränderungen nicht genügend geeignet.

6.7. EKG-VERÄNDERUNGEN

Aus der Lehrmeinung, daß Digitalisglykoside das gleiche cardiale Wirkungsspektrum zeigen (SCHWIEGK und JAHRMÄRKER 181), folgern SCHELLHORN und KALTENBACH (172), daß zur Feststellung der Wirkungsstärke bzw. der oralen Resorptionsquote die EKG-Veränderungen ein geeignetes Maß sind.

Die Autoren vergleichen die EGK-Veränderungen nach oraler Behandlung mit drei verschiedenen Herzglykosiden. In der ersten Versuchsserie wurde 10 Patienten (ohne oder mit latenter Herzinsuffizienz, Durchschnittsalter 60 Jahre) 4 Tage lang täglich 1,5 mg/die Proscillaridin A, nach einer Pause von 2 Tagen 4 Tage lang 2,5 mg/die Proscillaridin A und nach einer weiteren Pause von 2 Tagen 6 Tage lang 1,0 mg/die Digoxin verabreicht. Vor Beginn der Behandlung und am Ende jeder dieser drei Perioden wurde ein EKG angefertigt. In der zweiten Serie wurde 10 andere Patienten 6 Tage lang mit 1,8 mg/die Peruvosid und nach einer Pause von zwei Tagen 6 Tage lang mit o,75 mg/die Digoxin behandelt. Die

Autoren stellten fest, daß die Abflachung der T-Wellen (gemittelt aus den Wilson-Ableitungen V_2-V_6) der regelmäßigste Befund ist. Da nach Digoxinbehandlung bei "17 von 18 Patienten" (bei Auszählung der angegebenen Daten nur bei 15 von 18 Patienten) eine Abflachung der T-Höhe auf 55,5 % der Ausgangswerte in der ersten und auf 60,5% der Ausgangswerte in der zweiten Serie gefunden wurde, wird gefolgert, "daß die angenommene Vollwirkdosis von 2 mg, die Resorptionsquote von 60 % und die Abklingquote von 20 % offenbar gut fundierte Werte sind." Der logische Zusammenhang zwischen dieser Aussage und den mitgeteilten Befunden ist nicht einsichtig.

Weiterhin werden diese nach Digoxin gefundenen T-Abflachungen als Index einer Vollsättigung bewertet. Die nach Proscillaridin A bzw. Peruvosid gefundenen T-Abflachungen werden dazu in Beziehung gesetzt und so wird errechnet, welcher Bruchteil der Vollsättigung zum Zeitpunkt der EKG-Registrierung erreicht ist. Aus der Vollwirkdosis, der Abklingquote (nach der Literatur), der verwendeten Dosierung und dem errechneten Bruchteil der Vollsättigung wird dann die Resorptionsquote errechnet.

Eine ausführliche Kritik dieses Verfahrens erscheint erforderlich.

1. Die T-Abflachung ist auch in unseren Untersuchungen der häufigste Befund im EKG: Sie findet sich 60 min nach Injektion von o,8 mg Lanatosid C in 20 von 22 Fällen, nach o,3 - 1,2 mg Peruvosid in 15 von 20 und nach Placebogabe in 5 von 9 Fällen.

2. Für eine Gruppe gleicher Versuchspersonen ist eine Dosiswirkungbeziehung andeutungsweise erkennbar: Nach Proscillaridin A ist die T-Abflachung nach2,5/die grob gesehen doppelt so groß wie nach 1,4 mg/die (172). Ebenso fanden wir eine Dosiswirkungbeziehung nach Peruvosid (siehe Abb.30). Diese Daten sind höchstens ausreichend, um eine fixe Korrelation von Dosis und T-Abflachung für jeweils das gleiche Herzglykosid anzunehmen.

3. Für verschiedene Digitalisglykoside müßte die quantitative Konstanz dieser Korrelation wirklich erst bewiesen werden. Unsere eigenen Befunde sprechen deutlich dagegen: Peruvosid und Lanatosid C haben den gleichen kontraktilitätssteigernden Effekt bei etwa gleichen Dosen, in diesen Untersuchungen ist die T-Abflachung nach Lanatosid C etwa doppelt so groß wie nach Peruvosid (vgl. Abb.28 und Tab.28).

4. Die von SCHELLHORN und KALTENBACH gefundenen EKG-Änderungen nach Digoxin können nicht als Beweis für die Richtigkeit der angenommenen kinetischen Daten interpretiert werden. Nach ihren Untersuchungen könnten z.B. der Vollwirkspiegel 1 mg und die Resorptionsquote 30 % sein.

5. Auch kann aus den T-Abflachungen nach Digoxin nicht geschlossen werden, daß gerade der Vollwirkspiegel erreicht ist. Es kann genausogut nicht errreicht oder aber überschritten sein.

6. In beiden Serien wurde Digoxin im Anschluß an die anderen Glykoside gegeben. Mit der Digoxintherapie

wurde begonnen, als die Wirkung von Proscillaridin A bzw. Peruvosid sicher noch nicht abgeklungen war. Für eine exakte Aussage wären eine längere Pause und eine alternierende Reihenfolge der Medikamente erforderlich.

7. Für die höhere Proscillaridindosis (2,5 mg/die) läßt sich aus den angegebenen Zahlen leicht eine T-Abflachung auf 81 % des Ausgangswertes errechnen, wohingegen die Autoren einen Wert von 74,5 % finden. Aus der richtigen Rechnung würde zu folgern sein, daß das Wirkungsverhältnis 2,5 mg Proscillaridin zu 1,0 mg Digoxin 19/44,5 = 43/100 und nicht, wie die Autoren angeben, "etwa gleich 2/3" ist. Ebenso werden für Peruvosid 22/39,5 = 55,8/100 auf "etwa zweidrittel" aufgerundet.

8. Für die Abklingquote von Peruvosid (30 %) wird eine Arbeit (nämlich *181*) aus einer Zeit, in der über die Kinetik von Peruvosid noch nichts bekannt war, zitiert.

6.8. WIRKUNGSZEITABLAUF

Nach unseren Befunden tritt das Maximum der negativ chronotropen Wirkung einer Glykosidgabe eher ein als die maximale positiv inotrope Wirkung. Auch bei anderen in unserem Labor geprüften herzwirksamen Medikamenten zeigte sich, daß die chronotrope Wirkung meist vor der inotropen Wirkung auftritt, unabhängig von der Richtung der Änderung. Dies wird durch Tab.34 belegt. Offenbar ist diese zeitliche Dissoziation der Kontraktilität gemeinsames oder zumindest vorherrschendes Kennzeichen herzwirksamer Pharmaka. Der Mechanismus is am ehesten in der Kinetik der Bindung der Pharmaka an de

Substanz -Untersuchung	VP	Dosis mg	n	Chronotropie	t_1	Inotropie	t_2	t_2/t_1	t_3
Peruvosid -eigeneUnters.	N	o,3-1,2	20	neg	6	pos	15-30	3-5	2
Lanatosid C -ZÖLLNER et al	N	o,8	25	neg	2	pos	20	10	2-3
Lanatosid C nach Propranololvorbeh. -LYDTIN (120)	N	o,8	10	neg+	(5-15)	pos	30	3	2
Propranolol -LYDTIN (120)	N	5	10	neg	2	neg	5	2,5	2
Propranolol -LYDTIN (120)	N	5-10	10	neg	2	neg	5-20	5	2
Propranolol -eig.unveröf.	HHS	7,5	10	neg	2	neg	20	10	1
Propranolol nach Glucagonvorbehandlung -LYDTIN (118)	N	o,1/kg	8	neg	4-5	neg	≥15	≥3	1
Practolol -eig.unveröff.	HHS	20	6	neg	2	neg+	10	5	1
Glucagon -LYDTIN (118)	N	o,o5/kg	8	pos	1	pos	1	1 ?	1
Glucagon nach Propranololvorbehandlung -LYDTIN (118)	N	o,o5/kg	8	pos	3-5	pos	≥20	≥5	1
Bay a 1040 ("Coronardilatator") -unveröff.	N	o,o15/kg	15	pos	0	pos+	1	1	1,5
Bay a 1040 nach Atropinvorbehandlung - unveröff.	N	o,o15/kg	10	pos	0	pos+	0-2	≥1	1,5

Tab.34

Zeitdauer bis zum Eintritt der annähernd maximalen chronotropen (t_1) und inotropen (t_2) Wirkung in Minuten.

t_3 = Injektionsdauer in Minuten

n = Anzahl der Versuche

N = gesunde Versuchspersonen

HHS = Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom

\+ = mit geringer Wirkung

Wirkort, z.B. Zellmembran und sarcoplasmatisches Reticulum) zu suchen. Sinusknoten und Reizleitungssystem sind sarcoplasmareich, das Arbeitsmyokard sarcoplasmaarm (152). Diese spekulative Erklärung ist eine von vielen möglichen.

Über den Zeitablauf weiterer primärer Glycosidwirkungen - Überleitungsverzögerung, Vasokonstriktion - können aus unseren Ergebnissen keine Aussagen gemacht werden. Die als primäre Glykosidwirkung zu beurteilende T-Abflachung im EKG geht zeitlich in etwa mit der positiv inotropen Wirkung parallel und kann damit die Wirkung auf das Arbeitsmyokard ausweisen. Bei der klinischen Prüfung der Wirksamkeit von Herzglykosiden werden somit besonders sekundäre Glykosidwirkungen beurteilt. Dabei ist ebenso auf die zeitliche Dissoziation der einzelnen Parameter zu achten: Der Pulmonalarteriendruck steigt zunächst an und fällt später wieder ab, Rückgang der insuffizienzbedingten Tachykardie, Oedemausschwemmung, Abnahme des zentralen Blutvolumens, des Plasmavolumens und später des gesamten Blutvolumens (181) sind als additive Wirkungen (bzw. als Integral der Wirkungsstärke über die Zeit) zu betrachten und für die Feststellung des Beginns der Primärwirkung wertlos.

6.9. ORALE RESORPTION

Das ursprüngliche Ziel, die orale Resorptionsquote aus den haemodynamische Änderungen zuermitteln, konnte nicht erreicht werden. Folgende Erklärungen bieten sich dafür an:

1. Bei einer Versuchsdauer von 2 Stunden ist die Resorp-

Wirkungszeitverlauf in Abb.31 andeutet. Eine längere Versuchsdauer ist bei dieser Versuchsanonordnung kaum möglich, da die Versuchspersonen gegen Ende des Versuchs unruhig werden.

2. Bei einmaliger Gabe der notwendigen Dosis traten bei den nüchternen Versuchspersonen in 5 von 11 Versuchen Übelkeit - dreimal mit Erbrechen - auf. Diese Nebenwirkung führen wir auf eine direkte lokale Reizung der Magenschleimhaut zurück, da sie in den 21 Versuchen mit i.v. Applikation kein einziges Mal auftraten. Bei klinischer oraler Anwendung ist mit so starken gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht zu rechnen, da die Einzeldosis im Mittel o,3 mg beträgt. Andere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit nach oraler Gabe ist zu berücksichtigen, daß die Anzahl der ausgewerteten Versuche geringer ist als nach intravenöser Gabe. Es dürfen daher aus der Statistik nur die t-Werte, nicht die p-Werte verglichen werden. Die bei i.v. Gabe von Peruvosid erreichten t-Werte werden bei oraler Applikation bis zur 120. min p.i. nicht annähernd erreicht.

4. Der - wohl unspezifische - Anstieg des diastolischen Blutdruckes um 8 mm Hg nach oraler Gabe könnte die Verkürzung der AZ entgegenwirken. Dieser Effekt dürfte aber nur sehr geringe Bedeutung haben.

Die oral verwendete Dosis war im Mittel doppelt so groß wie die intravenös applizierte, dabei war die meßbare Wirkung auch nach 120 min wesentlich kleiner

als nach i.v. Gabe. Wir müssen also auf eine Resorptionsquote schließen, die unter 50 % liegt.

Die von STORZ (203) ermittelte Resorptionsquote von 52 % ist schon aufgrund methodischer Mängel nicht verwertbar, da er seine Patienten in jedem Falle zuerst intravenös und dann oral behandelt hat.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Wirksamkeit unterschiedlicher Applikationsweisen von Herzglykosiden ließen sich bisher am Menschen nicht mit ausreichender Genauigkeit feststellen. Dadurch wurde auch der Vergleich verschiedener Herzglykoside miteinander erschwert. Im Rahmen einer klinisch-pharmakologischen Studie mit Peruvosid - einem neuen herzwirksamen Glykosid - führten wir deshalb Untersuchungen durch, die auf eine Quantifizierung der wichtigsten Glykosidwirkung - der Kontraktilitätssteigerung - abzielten.

Zur Ermittlung der Kontraktilitätsänderungen kamen nur Methoden in Frage, die gefahrlos ohne Beeinträchtigung der Ausgangslage wiederholte Messungen in kurzen Zeitabständen ermöglichen. Damit ist auch die Durchführung mehrerer Einzelversuche an der gleichen Versuchsperson zulässig. Diese Bedingungen sind bei der mechanokardiographischen Bestimmung systolischer Zeitintervalle erfüllt. Bei zusätzlicher Registrierung eines ultraniederfrequenten Verlagerungs-Ballistokardiogramms (ULF-D-BKG) kann die aus dem Mechanokardiogramm ermittelte Anspannungszeit durch einen zweiten unabhängigen Parameter (QH) kontrolliert werden. Als zusätzlicher Kontraktilitätsparameter kann die frühsystolische Blutauswurfgeschwindigkeit indirekt aus dem BKG ermittelt werden. Neben der Wirkung der Prüfsubstanz konnte in diesen Versuchen die Wertigkeit der verwendeten Methoden durch einen gegenseitigen Vergleich untersucht werden. Zusätzlich wurden in ausgedehnten Voruntersuchungen zur Methodik eine Reihe meßtechnisch bedingter Zeit- und

Amplitudenverzerrungen quantitativ analysiert. Als wichtigste Fehlermöglichkeit müssen Relativbewegungen zwischen Versuchsperson und BKG-Tisch angesehen werden. Daraus lassen sich die Bedingungen, denen die Einzelregistrierung vom meßtechnischen Standpunkt aus zu genügen hat, ableiten.

In 37 akuten Einfachblindversuchen an 9 gesunden, jungen, männlichen Versuchspersonen wurde nach einer ausreichend langen Ruheperiode und nach mindestens drei Kontrollregistrierungen die Prüfsubstanz appliziert. Im Anschluß daran wurden in kurzen Zeitabständen bis zur 60. Minute, nach oraler Applikation bis zur 120. Minute simultane Registrierungen von EKG, Carotispuls, Phonokardiogramm und ULF-D-BKG mit einem Papiervorschub von 100 mm/sec aufgezeichnet. Für die statistische Analyse wurden jeweils 21 Versuche mit i.v. Applikation, 8 Versuche mit oraler Applikation und 5 Versuche mit Placebogabe zusammengefaßt.

Nach intravenöser Applikation von Peruvosid ließen sich eine Zunahme der initialen Blutauswurfgeschwindigkeit und eine Verkürzung der Anspannungszeit (in zwei meßtechnisch voneinander unabhängigen Parametern) feststellen. Diese beiden Änderungen müssen bei gleichbleibendem diastolischem Blutdruck und bei Frequenzabnahme als Indices einer Kontraktilitätssteigerung gewertet werden. Diese Änderungen erreichten 15 - 30 Minuten nach Applikation ihr Maximum, während die Frequenzabnahme bereits 5 - 10 Minuten nach Applikation maximal war. Es tritt eine Dissoziation der zeitlichen Abläufe der negativ chronotropen und der positiv inotropen Glykosidwirkung

auf. Die Abflachung der T-Welle im EKG ging zeitlich mit der positiv inotropen Wirkung auf das Kammermyokard parallel. Die Zunahme des systolischen Blutdrucks bei gleichbleibendem diastolischem Blutdruck passt zur Kontraktilitätssteigerung.

Alle beschriebenen Änderungen waren statistisch signifikant. Bei Aufschlüsselung nach Dosierungen (5mal o,3, o,6 und 1,2 und 6mal o,9 mg i.v.) läßt sich eine klare Dosis-Wirkung-Beziehung für die angeführten Parameter feststellen. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den durch i.v. Applikation von o,8 mg Lanatosid C induzierten Änderungen ergibt etwa gleiche Wirksamkeit bei gleicher Dosis. Lediglich die T-Abflachung ist nach Lanatosid C ausgeprägter.

Bei oraler Gabe traten in einem Teil der Versuche Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magens auf. In den 8 verwertbaren Versuchen zeigten sich Änderungen der oben beschriebenen Meßgrößen erst 90 - 120 Minuten nach Applikation von Peruvosid. Diese Änderungen waren gleichgerichtet, aber geringer als bei halb so großen i.v. verabreichten Dosen. Die orale Resorptionsquote dürfte damit unter 50 % liegen.

Die in den Placeboversuchen feststellbaren Änderungen waren den Änderungen nach Gabe der Prüfsubstanz entgegengerichtet. In beiden Gruppen fand sich lediglich eine Frequenzabnahme und eine T-Abflachung. Das Muster der in den Placeboversuchen gefundenen Herz-Kreislauf-Veränderungen entspricht einer Abnahme des sympathischen Antriebs.

Bezüglich der Wertigkeit der einzelnen verwendeten Methoden ergibt sich: Die aus dem BKG ermittelten Werte sind mit einem größeren meßtechnischen Fehler behaftet, als die aus anderen mechanokardiographischen Registrierungen; letztere erreichen entsprechend ein höheres Signifikanzniveau. Die aus dem BKG ermittelte Steilheit des HI-Abfalls ($\tan \alpha$) bietet als indirekte Meßgröße der initialen frühsystolischen kranialgerichteten Blutauswurfgeschwindigkeit zusätzliche Information über das Verhalten der Kontraktilität.

Nach Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen ist die glykosidinduzierte Verkürzung der Anspannungszeit bei herzinsuffizienten Patienten nicht wesentlich größer als bei unseren herzgesunden Versuchspersonen. Da die Inhomogenität des Patientengutes und die beim einzelnen Patienten wechselnde Ausgangssituation als unerwünschte Variable in derartige Untersuchungen eingehen, ist einem homogenen Kollektiv herzgesunder Probanden für Glykosidprüfungen der Vorzug zu geben.

Empfindlichkeit, geringe Schwankungsbreite und die Feststellung einer eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung für Peruvosid belegen die Eignung dieser Methodik für die klinisch-pharmakologische Prüfung von Herzglykosiden.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ABRAMSON, E.: Die Rückstosskurve des Herzens (Kardiodynamogramm). Scand.J.Physiol. 66, 191 (1933)

2) ALTMANN, R.: Über einen neuen photoelektrischen Volumenpulsrezeptor insbesondere für die Venenpulsregistrierung und Atmungsbeschreibung. Dtsch.med.Wschr. 86, 2013 (1961)

3) AMIDI, M., D.F. LEON, W.J. DeGROOT, F.W. KROETZ, J.J. LEONHARD: Effect of the thyreoid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man. Circulation 38, 229 (1968)

4) ANITSCHKOW, S.W., P. TRENDELENBURG: Dtsch.med.Wschr. 1928. Zit. n. 159

5) ARNOLD, G., C. MORGENSTERN, W. LOCHNER: The autoregulation of the heart work by the coronary perfusion pressure. Pflügers Arch.ges. Physiol. 321, 34 (1970)

6) ARONOW, W.S.: Isovolumic contraction and left ventricular ejection times. Amer.J.Cardiol. 26, 238 (1970)

7) ARORA, R.B., J.N. SHARMA, M.L. BHATIA: Indian J. exp.Biol. 5, 31 (196). Zit. n. 176

8) AUGSBERGER, A.: Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden. I. Mitteilung: Die Variabilität von Glykosidbedarf und Glykosidtoleranz. Med. Welt 20, 1471 (1951)

9) AYGEN, M.M., E. BRAUNWALD: Studies on Starlings law of the heart. VIII. Mitteilung: Mechanical properties of human myocardium in vivo. Circulation 26, 516, (1962)

10) BAKER, B.M. Jr.: Ballistocardiogram and ischaemic heart disease. Trans.Amer.clin.climat.Ass. 78, 51 (1967).

11) BAUMGARTL, P., E. KNAPP, E. RAAS, A. AIGNER:Haemodynamische Wirkungen von Practolol. Med. Klin. 66, 597 (1971)

12) BENDEL, G.: Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf Herz und Kreislauf. Ballistokardiographische Untersuchungen am Gesunden. Inauguraldissertation, München 1967.

13) BHATIA, M.L., et al.: Haemodynamic studies with peruvoside in human congestive heart failure. Brit.med. J. 3, 740 (1970) Zit. n. 176

14) BING, R.J., F.M. MARAIST, J.F. DAMMANN, A. DRAPER, R. HEIMBECKER, R. DALEY, R. GERARD, P. CALAZEL: Effect of strophanthus on coronary blood flow and cardiac oxygen consumption of normal and failing human hearts. Circulation 2, 513 (1950)

15) BLINKS, J.R., J. KOCH-WESER: Physical factors in the analysis of the actions of drugs on myocardial contractility. Pharmacol. Rev. 15, 531 (1963)

16) BLOCH, R., S. RANGASWAMI, O. SCHINDLER: Die Konstitution von Cerberosid (Thevetin B), Thevetin A und Peruvosid. Helv.chim.Acta 43, 652 (1960)

17) BLUMBERGER, K.-J .: Die Anspannungszeit und Austreibungszeit beim Menschen. Arch.Kreisl.-Forsch 6, 203 (1940)

18) BLUMBERGER, K.-J.: Einfluß der Herzglykoside auf die Herzdynamik. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 70, 148 (1964)

19) BOERTH, R.C., J.W. COVELL, P.E. POOL, J. ROSS Jr.: Increased myocardial oxygen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. Circulat. Res. 24, 725 (1969)

20) BRAMWELL, J.C., A.V. HILL: The velocity of the pulse wave in man. Proc.Roy.Soc., London, B, 93, 298 (1922) Zit. n. 160

21) BRASS, H.: Zur Therapie mit Herzglykosiden bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch.med.Wschr. 95, 754 (1970)

22) BRAUNWALD, E.: The control of ventricular function in man. The third Haile Selassie Lecture delivered at the Royal College of Physicians, London, at April 20. 1964, under the auspices of the National Heart Hospital.

23) BRAUNWALD, E., R.L. FRYE, J. ROSS, Jr.: Studies on Starlings's law of heart. II. Determinants of the relationship between left ventricular end-diastolic pressure and circumference. Circulat.Res. 8, 1254 (1960)

24) BRAUNWALD, E., F.J. KLOCKE: Digitalis. Ann.Rev.Med. 16, 371 (1965)

25) BRAUNWALD, E.,J. ROSS, Jr.: The ventricular enddiastolic pressure. An appraisal of its value in the recognition of ventricular failure in man. Amer. J.Med. 34, 147 (1963)

26) BRAUNWALD, E., J. ROSS, Jr., E.H. SONNENBLICK: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. 1st. Ed., Boston 1968

27) BRAUNWALD, E., S.J. SARNOFF, W.N. STAINSBY: Determinants of duration and mean rate of ventricular ejection. Circulat. Res. 6, 319 (1958)

28) BRÖMSER, P.H., O.F. RANKE: Über die Messung des Schlagvolumens auf unblutigem Wege. Z.Biol. 90, 467 (1930)

29) BRUTSAERT, D.L., E.H. SONNENBLICK: Force-velocity-length-time relations of the contractile elements in heart muscle of the cat. Circulat.Res. 24, 137 (1969)

30) BÜSSCHER, K.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Herzglykosid. Landarzt 45, 265 (1969)

31) BURGER, H.C.:Physical basis of ballistocardiography. 1st. European Congress of Cardiology, London 1952

32) BURGER, H.C., A. NOORDERGRAAF, et al: Physical basis of ballistocardiography, II-V. Amer.Heart J. 51, 127 (1956), 51, 179 (1956), 52, 653 (1956), 53, 907 (1957)

33) BURVELL, C.S., De.W. NEIGHBORS, E.M. REGEN: The effect of digitalis upon the output of the heart in normal man. J.clin.Invest. 5, 125 (1927)

34) BUSSMANN, W.D., A. LEUTENEGGER, M. TURINA, H.P. KRAYENBÜHL, E. LÜTHY: Die Wirkung von Proscillaridin A auf die Kontraktilität des linken Ventrikels beim Hund vor und nach ß-Rezeptoren-Blockade. Schweiz.med.Wschr. 98, 1245 (1968)

35) BUSSMANN, W.D., P. WIRZ, E. LÜTHY, H.P. KRAYENBÜHL: Die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden und Aglykonen am suffizienten Herzen. Dtsch.med. Wschr. 94, 779 (1969)

36) CARLSTEN, A., B. FOLKLOW, G. GRIMBY, C. HAMBERGER, C. THULESIUS: Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. Acta physiol.scand. 44, 138 (1958)

37) CHEIKHZADEH, A., K.W. SCHNEIDER: in Vorbereitung

38) COHN, A.E., H.J. STEWART: The relation between cardiac size and cardiac output per minute following digitalis in normal dogs. J.clin.Invest. 6, 23 (1928)

39) COLEMAN, H.N.: Role of acetylstrophanthidin in augmenting myocardial oxygen consumption. Circulat. Res. 21, 487 (1967)

40) COTTEN, M.V., P.E. STOPP: Action of digitalis on the nonfailing heart of the dog. Amer.J.Physiol. 191, 461 (1957), 192, 114 (1958)

41) DAREY, T.D., L.I. GOLDBERG, P.C. GAZES, S.R. ARBEIT: Effects of cardiovascular drugs on the acceleration ballistocardiogram of the dog. J. Pharmacol. exp. Ther. 113,14 (1959)

42) DEUCHAR, D.C.: The effect of drugs on the ballistocardiogram. Bibl. cardiol. 26, 6 (1970)

43) DÖNHARDT, A.: Untersuchungen über den Glykosideffekt im Elektrokardiogramm. I. Digitalisierung des gesunden menschlichen Herzens. Z.Kreisl.-Forsch. 40, 528 (1951)

44) DOCK, W.: Recording the motions of the heart and blood for clinical purposes. Trans.Ass.Amer.Phycns. 62, 148 (1949)

45) DOHERTY, J.E., W.H. PERKINS, M.C. WILSON: Studies with tritiated digoxin in renal failure. Amer. J. Med. 37, 536 (1964)

46) DOWNING, S.E., E.H. SONNENBLICK: Effects of continuous administration of Angiotensin II on ventricular performance. J. appl. Physiol. 18, 585 (1963)

47) DUTTA, S., B.H. MARKS, C.R. SMITH: J. Pharmacol. exp.Ther. 142, 223 (1963) Zit. n. 24

48) EDDLEMAN, E.E.,Jr., K. WILLIS, M.J. GREVE, H.E. HEYER: The effect of digitoxin on the apparent stroke volume, posterior anterior cardiac diameter, and the cardiac cycle in normal subjects as studied by the electrokymograph. Amer.Heart.J. 41, 161 (1951)

49) EDENS, E.: Digitalisbehandlung, Berlin-München 1948/49

50) EDENS, E.: Krankheiten des Herzens und der Gefässe. Berlin 1929

51) Eigene unveröffentlichte Befunde.

52) EWY, G.A., G.G. KAPADIA, L. YAO, M. LULLIN, F.I. MARKUS: Digoxin metabolism in the elderly. Circulation 39, 449 (1969)

53) FARAH, A.: On the combination of some cardio-active glykosides with serum proteins. J.Pharmacol. 83, 143 (1945)

54) FORTH, W., E. FURUKAWA, W. RUMMEL: Intestinale Resorption von Herzglykosiden in vitro und in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak.exp.Path. 262, 53 (1969)

55) FRANK, O: Zur Dynamik des Herzmuskels. Z.Biol. 32 370 (1895): Nachdruck in: Begründer der experimentellen Physiologie. Hrsgb. W. Blasius, J. Boylan und K. Kramer, München 1971

56) FRY, D.L., F.W. NOBLE, A.J. MALLOS: An electrical compilation of aortic blood velocity. Circulat. Res. 5, 75 (1957)

57) GARBE, A.,H. NOWAK: Zur Pharmakokinetik von Strophovesid.II. Arzneimittel-Forsch. 16, 15[illegible]

58) GEBHARD, W., Ch. BÜCHNER: Hämodynamische Zeitintervalle in der Klinik. In: Herzinsuffizienz, S. 467, Hrsgb. H. Reindell, J. Keul, E. Doll. Stuttgart 1968

59) GEBHARD, W., H. REINDELL, J. HEINING, C. BÜCHNER, D. DANNER, F. MOSER, F. WÖHLER, G. HOFFMANN, G. WINCKELMANN: Klinische Erfahrungen mit Talusin. Med.Klin. 60, 893 (1965)

60) GERHARD, W., P. SMEKAL, K.D. GROSSER: Kreislaufdynamik bei totalem atrioventrikulären Block vor und nach Anwendung eines elektrischen Schrittmachers unter verschiedenen Frequenzen. Dtsch.med.Wschr. 92, 1488 (1967)

61) GILLMANN, H.: Grundlagen derTherapie mit Herzglykosiden. Dtsch.med.Wschr. 88, 10 (1963)

62) GLEASON, W.L., E. BRAUNWALD: Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. J.clin.Invest. 41, 80 (1961)

63) GLICK, G., E. BRAUNWALD: Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the control of heart rate. Circulat. Res. 16, 363 (1965)

64) GOLD, H.: Pharmacologic basis of cardiac therapy. J.Amer.med.Ass. 132, 547 (1946)

65) GREEF, K.: Probleme der klinischen Prüfung herzwirksamer Glykoside. Kreislaufbücherei 24, Darmstadt 1968

66) GREENE, D.G, R. CARLISLE, C. GRANT, I.L. BUNNEL: Estimation of left ventricular volume by oneplane cineangiography. Circulation 35, 61 (1967)

67) GREENFIELD, J.C, Jr., D.J. PATEL: Relations between pressure and diameter in the ascending aorta of man. Circulat. Res. 10, 778 (1962)

68) HAAS, H.G.: Über ein neues Verfahren der Ballistokardiographie. Inauguraldissertation, Bonn 1955

69) HALPERN, B.L., M. HODGES, G.R. DAGNAIS, G.C. FRIESINGER: Left ventricular pre-ejection period and ejection time in patients with acute myocardial infarction. Circulation 40/III, 100 (1969)

70) HAMACHER, J.: Über therapeutische und prophylaktische Digitalis irkungen auf das normale und das toxisch belastete Herz-Kreislauf-System. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 247, 335 (1964)

71) HAMILTON, W.F.: Textbook of Human Physiology, 2nd Edition, 1949, Philadelphia; F.A. Davis Company publishers

72) HAMILTON, W.F., Ph. DOW, J.W. REMINGTON: The relationship between the cardiac ejection curve and the ballistocardiographic forces. Amer.J.Physiol. 144, 557 (1945)

73) HAMILTON, W.F., J.W. REMINGTON: The measurement of stroke volume from the pressure pulse. Amer. J. Physiol. 148, 14 (1947)

74) HARRIS, W.S., C.D. SCHOENFELD, A.M. WEISSLER: Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man. J.clin.Invest. 46, 1704 (1967)

75) HARRISON, W.K.,Jr.: Discrimination of the quantitative ultralowfrequency ballistocardiogram in coronary heart disease. Amer.Heart.J. 74, 80 (1967)

76) HEDLUND, H.S.: Klinische Untersuchungen mit Cedilanid. Cardiologica (Basel) Suppl.ad.Vol.20 (1952)

77) HEIERLI, Ch., W. SCHWEIZER, E. BURKART: Der Einfluß von Herzglykosiden auf die Systolendauer. Schweiz. med.Wschr. 101, 638 (1971)

78) HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY, H. SCHEU: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Stuttgart 1962

79) HILGER, H.H.: Weitere Vergleichsuntersuchungen zwischen Ballistokardiographie und direktem Fick'schen Prinzip über den Einfluß vasodilatorischer Substanzen. Proceedings of the 3rd European Symposium for Ballistocardiography, S. 207, Brüssel 1962

80) HILGER, H.H., D. BEHRENBECK: Vergleichende Messungen mit der ballistischen und mit der direkten Fick'schen Methode über den Einfluß von Nitrogylcerin auf das Herzminutenvolumen. Proceedings of the 2nd European Symposium for Ballistocardiography, Ed. H. Klensch, Bonn 1961

81) HOLLDACK, K., D. WOLF: Herzschallfibel. 3. Auflage, Stuttgart 1967

82) HOLLDACK, K., D. WOLF: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie. 2. Auflage, Stuttgart 1958

83) HOLZMANN, M.: Klinische Elektrokardiographie. 5. Auflage. Stuttgart 1965

84) HUNDESHAGEN, H., U. ZEIDLER, H. FABEL, A. GARBE, H. NOWAK: Zur Pharmakokinetik des Peruvosid I. Arzneimittel-Forsch. 18, 1592 (1968)

85) JOHANSSON, B.W., S.-E. LINDELL: Hemodynamic effects of Adrenaline, Noradrenaline and Isopropylnoradrenaline in patients with a fixed rate arteficial pacemaker. Acta med.scand. 189, 403 (1971)

86) JOSENHAUS, W.T.: Breath holdings effects on ULF displacement ballistocardiography . Bibl. cardiol. 19, 49 (1967)

87) JUCHEMS, R., U. WERTZ: Die Messung des Schlagvolumens mittels Ganzkörperplethysmographie. Klin.Wschr. 47, 1058 (1969)

88) KAHLER, R.L., R.H. THOMPSON, E.R. BUSKIRK, R.L. FRYE, E. BRAUNWALD: Studies on Digitalis. VI. Reduction of oxygen debt after exercise with digoxin in cardiac patients without heart failure. Circulation 27, 397 (1963)

89) KATZ, L.N., M.R. MALINOW, B. KONDO, D. FELDMAN, H. GROSSMAN: The aortic volume elasticity in the intact dog. Amer. Heart J. 23, 319 (1947)

90) KAUFMANN, St.: Klinische Anwendung des neuen Herzglykosides Encordin. Fortschr. Med. 88, 113 (1970)

91) KLENSCH, H.: Der Informationscharakter der modernen Ballistokardiographie. Elektromedizin 6, 104 (1961)

92) KLENSCH, H.: Erfahrungen aus 8 Jahren tier- und menschenphysiologischen Untersuchungen mit der ultraniederfrequenten Ballistographie. Proceedings of the 3rd European Symposium for Ballistocardiography, S. 93, Brüssel 1962, Ed. by J. Rocket

93) KLENSCH, H., W. EGER: Ein neues Verfahren der physikalischen Schlagvolumenbestimmung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 459 (1956)

94) KLEPZIG, H.: Können Scilla-Präparate Glykosideffekte im Elektrokardiogramm verursachen? Dtsch.med.Wschr. 42, 1121 (1967)

95) KOCH-WESER, J.: Mechanism of digitalis action on the heart. New Engl.J.Med. 277, 469 (1967)

96) KOCH-WESER, J., J.R. BLINKS: Influence of the interval between two beats on myocardial contractility. Pharmacol. Rev. 15,601 (1963)

97) KOELBING, H.: Veränderungen im Elektrokardiogramm unter dem Einfluß von Herzglykosiden beim Gesunden. Cardiologica (Basel) 17, 79 (1950)

98) KÖNIG, K.: Digitalisierung bei der Belastungsinsuffizienz des menschlichen Herzens. In: Herzinsuffizienz, S. 564, Hrsgb. H.Reindell, J. Keul, E. Doll, Stuttgart 1968

99) KOHLI, J.D. M.M. VOHRA: Arch. int. Pharmacodyn. 126, 3 (1960). Zit.n. 176

100) KRAMER, P.J., J. HORENKAMP, B. WILLMS, F. SCHELER: Das Kumulationsverhalten verschiedener Herzglykoside bei Anurie. Dtsch. med. Wschr. 95, 444 (1970)

101) KRAMER, P., B. WILLMS, J. HORENKAMP, F. SCHELER: Blutspiegelkinetik und renale Clearance von H³-Peruvosid. Klin.Wschr. 47, 1157 (1969)

102) KRAYENBÜHL, H.P.: Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels. Bibl. cardiol. 23 (1970)

103) KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie: 3. Auflage, Stuttgart 1967

104) KUSCHINSKY, K., LÜLLMANN, H., P.A. van ZWIETEN: The binding of H³-Peruvoside by guinea pig isclated atria. Arzneimittel-Forsch. 18, 1602 (1968)

105) LAHRTZ, H.G., P.A. van ZWIETEN: The influence of kidney or liver disorders on the serum concentration and urinary excretion of H³-Peruvoside, a tritium-labelled cardiac glycoside. Europ.J. Pharmacol. 3, 147 (1968)

106) LANG, E.F.: Über die Bedeutung indirekter sphygmographischer Meßmethoden. In: 5. Freiburger Kolloquim für Kreislaufmessung. München 1966

107) LANG, E.: Meßverfahren zur Bestimmung der zeitlichen Herzdynamik: Herz/Kreisl. 2, 80 (1970)

108) LANG, E., W. HAAS, I. HECK: Zur klinischen Pharmakologie der ß-Sympathikolyse. Med. Klin. 65, 2206 (1970)

109) LEIGHTON, R.F., S.J. ZARON, J. ROBINSON, A.M. WEISSLER: Effects of atrial pacing an left ventricular performance in patients with heart disease. Circulation, 40, 615 (1969)

110) LELY, A.H., C.H.J. van EUTER: Large-scale digitoxin intoxication: Brit.med.J. 3, 737 (1970)

111) LENDLE, L., H. WIENKE: Zur Frage der Sensibilisierung von Vaguswirkungen auf die Herzfrequenz durch Digitalis. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 213, 373 (1951)

112) LICHTLEN, P., H. ALBERT, M. SPIEGEL: Zur Wirkung der Beta-Rezeptoren Blockade bei Koronarinsuffizienz. I und II. Z. Kreisl.-Forsch. 59, 193 (1970)

113) LIGHT, L.H.: Ultrasonic technique of observing aortic blood flow through the intact chest wall. Bibl. cardiol. 26 (1970)

114) LOHMÖLLER, G., H. LYDTIN: Hyperkinetisches Herzsyndrom. Fortschr. Med. 89, 864 (1971)

115) LOHMÖLLER, G., H. LYDTIN: Mechanocardiographische Untersuchungen über die Wirkung von Peruvosid auf das suffiziente menschliche Herz. Arzneimittel-Forsch. 21, 1567 (1971)

116) LÜLLMANN, H., E. SCHAUM: Über die Verteilung und den Stoffwechsel von H³-Peruvosid beim Meerschweinchen. Arzneimittel-Forsch. 18, 1605 (1968)

117) LÜTHY, E., P.M. GALETTI: In vivo evaluation of the thermodilution technique for measuring cardiac output. Helv.physiol.pharmacol.Acta 24, 15 (1966)

118) LYDTIN, H., G. LOHMÖLLER, W. DANIEL, W. SCHIERL, St. SCHEWE, H. KEMPTER, R. LOHMÖLLER, T. KUSUS: Kardiovaskuläre Wirkungen von Glucagon vor und nach Propranololgabe. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1971 im Druck

119) LYDTIN, H., K. SCHNELLE, G. LOHMÖLLER, N. ZÖLLNER: Synchronous recordings of BCG, ECG, Carotid pulse wave, and PCG in acute phrmacological trials. Bibl. cardiol. 26, 36 (1970)

120) LYDTIN, H., K. SCHNELLE, N. ZÖLLNER: Ballistokardiographische Untersuchungen über dieWirkung von Lanatosid C auf das Herz des Gesunden. Z. ges.exp.Med. 139, 651 (1965)

121) MACKOWIAK, R.C., J.F. McCORMICK, J.R. LaMOGESE, Jr., M.H.F.FRIEDMAN: Factors modifying pulse wave velocity in normotensive adults. Circulation 36/II, 179 (1967)

122) MAGNUS, R., S.C.M. SOWTON: Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 63, 255 (1910). Zit.n. 159

123) MASON, D.T.: The cardiovascular effects of digitalis in normal man. Clin.Pharmacol.Ther. 7, 1 (1966)

124) MASON, D.T., E. BRAUNWALD: Studies on Digitalis.IX. Effects of ouabain on the nonfailing human heart. J. clin. Invest. 42, 1105 (1963)

125) MASON, D.T., E. BRAUNWALD: Studies on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm cascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. J. clin.Invest. 43, 532 (1964)

126) MASON, D.T., E.H. SONNENBLICK, J. ROSS, Jr., J.W. COVELL, E. BRAUNWALD: Time to peak dp/dt: A useful measurement for evaluati ng the contractile state of the human heart. Circulation 32/II, 145 (1965)

127) MEISNER, H., K. MESSMER: Die elektromagnetische Registrierung von Stromzeitvolumina. Dtsch.med.Wschr. 32, 1621 (1969)

128) METZGER, C.C., C.B. CHOUGH, F.W. KROETZ, J.J. LEONARD: True isovolumic contraction time and its correlation with easily measured external indices of ventricular contractility. Amer.J.Cardiol. 25, 434 (1970)

129) MITCHELL, J.N., A.G. WALLACE, N.S. SKINNER, Jr.: Intrinsic effect of heart rate on left ventricular performance. Amer. J. Physiol. 205, 41 (1963)

130) MOE, G.K., A.E. FARAH: Digitalis and allied cardiac glycosides. In: L.S. Goodman and A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics 4th Edition S. 677-708, London, Toronto 1970

131) MONTOYE, H.J., P.W. WILLIS, G.E. HOWARD, B.J. KELLER: Systolic preejection period. Arch.enviromn.Hlth. 21, 425 (1970)

132) NATORP, W., U. SCHULTZ: Über den Einfluß einer Calciumchloridinfusion auf die Toxizität einiger Herzglykoside. Arzneimittel-Forsch. 18, 1609 (1968)

133) NICKERSON, J.L.: Estimation of stroke volume by means of the ballistocardiograph. Amer.J. Cardiol. 2, 624 (1958)

134) NICKERSON, J.L., H.J. CURTIS: The design of the ballistocardiograph. Amer. J.Physiol. 142, 1 (1944)

135) NOBLE, M.I.M., E.N.C. MILNE, R.J. GOERKE, E. CARLSON, R.J. DOMENECH, K.B. SAUNDERS, J.I.E. HOFFMAN: Left ventricular filling and diastolic pressure-volume relations in the conscious dog. Circulat. Res. 24, 269 (1969)

136) NOBLE,M.I.M., J. WYLER, E.N.C. MILNE, D. TRENCHARD, A. GUZ: Effect of changes in heart rate on left ventricular performance in conscious dogs. Circulat. Res. 24, 285 (1969)

137) NOORDERGRAAF, A.: Physical basis of ballistocardiography. Thesis, Amsterdam 1956

138) NOORDERGRAAF, A.: Physikalische Asp ekte der direkten Aufzeichnung der Verlagerung, Geschwindigkeit und Beschleunigung des Körpers. In: Proceedings of the 2nd European Symposium for Ballistocardiography. S. 160, Ed. by H. Klensch, Bonn 1961

139) NOORDERGRAAF, A.: In: 201

140) NOORDERGRAAF, A.: Persönliche Mitteilung 1969

141) OGDEN, P.C., A. SELZER, K.E. COHN: The realtionship between the inotropic and dromotropic effects of digitalis; the modulation of these effects by autonomic influences. Amer. Heart J. 77, 628 (1969)

142) OKITA, G.T.: Species differences in duration of action of cardiac glycosides. Fed.Proc. 26, 1125 (1967)

143) PARDEE, H.E.B.: Rate of absorption of digitalis from gastrointestinal tract; a clinical study. J.Amer. med.Ass. 75, 1258 (1920)

144) PARK, D.C., V. MARCO, D.M. AVIADO: Digitalis glycosides and mechanical properties of the lungs. Circulation 36/II (1967)

145) PFUND, W.D.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Herzglykosid Peruvosid. Hippokrates (Stuttgart) (1969), 646

146) PIWOWARSKA, W.: The effect of digitalis on the ballistocardiogram in patients with heart failure. Abstracts of the 2nd World Congress on Ballistocardiography and Cardiovascular Dynamics. Oporto 1969

147) POHL, R.W.: Einführung in die Physik, 1. Band. 14. Auflage, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959

148) PRETORIUS, P.J.: Experimental investigations on ultra-low frequency acceleration ballistocardiography. Theses, Amsterdam 1962

149) RANGASWAMI, S., E.V. RAO: J.sci.industr.Res. 17 B, 331 (1958) zit. n: 116

150) RAPPAPORT, M.B.: Displacement,velocity and acceleration ballistocardiograms as registered with an undamped bed of ultra low natural frequency. I-III. Amer.Heart J. 52, 483 (1956), 52, 643 (1956), 52, 847 (1956)

151) REEVES, T.J., W.B.JONES, L.L. HEFNER: Design of an ultra lowfrequency force ballistocardiograph on the principle of the horizontal pendulum. Circulation 16, 36 (1957)

152) REICHEL, H., A. BLEICHERT: Leitfaden der Physiologie des Menschen. 2. Auflage, Stuttgart 1966.

153) REINDELL, H.: Kymographische und elektrokardiographische Befunde am Sportherzen. I.: Untersuchung in Ruhe. Dtsch.Arch.klin.Med. 181, 485 (1938)

154) REINDELL, H.: Beitrag der Klinik zur Dynamik des Herzens. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 100 (1964)

155) REINDELL, H., K. KÖNIG, G. HOFFMANN: Die Belastungsinsuffizienz des Herzens, Diagnostik und Behandlung. Forum cardiol. 9 (1965), Studienreihe Boehringer Mannheim.

156) REITER, M.: Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glykosidwirkung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 245, 487 (1963)

157) REITER, M.: The effect of various anions on the contractility ofthe guinea-pig papillary muscle. Separatum Experientia 21, 87 (1965)

158) REITER, M., G.SCHÖBER: Zum Mechanismus der positiv inotropen Wirkung von Natriumfluorid auf den Herzmuskel. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 250, 280 (1965)

159) REITER, M.: Pharmakologie der Digitaliswirkung. Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 34, 87 (1968)

160) REMINGTON, J.W.: The physiology of the aorta and major arteries. Handbook of Physiology. Section II. Circulation (Vol. 2). 799-838, Washington 1963

161) RODENSKY, P.L., F. WASSERMANN, C. GABLER: Arch. intern.Med. 108, 171 (1961). Zit. n. 61

162 a) ROSS, J.,Jr.: In: Herzinsuffizienz, Hrsgb. H. Reindell, J. Keul, E. Doll, Stuttgart 1968

162 b) ROSS, J.,Jr., E. BRAUNWALD: The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with Angiotensin. Circulation 29, 739 (1964)

163) ROSS, J., J. LINHART, E. BRAUNWALD: Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium. Circulation 32, 549 (1965)

164) ROSS, J.,Jr., J.A. WALDHAUSEN, E. BRAUNWALD: Studies on Digitalis. I. Direct effect on peripheral vascular resistance. J.clin.Invest. 39, 930 (1960)

165) ROTHLIN, E., R. BIRCHER: Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden.Ergebn. inn.Med.Kinderheilk. 5, 457 (1954)

166) RUSHMER, R.F.: Cardiovascular dynamics. 2nd Edition, Philadelphia and London 1961

167) RUSHMER , R.F.: Effects of nerve stimulation and hormones on the heart; therole of the heart in general circulatory regulation. Handbook of Physiology. Section 2: Circulation (Vol. 2) 533, Washington (1962)

168) SALZMANN, S.H., S. WOLFSON, B. JACKSON, E.SCHLECHTER: Epinephrine infusion in man. Circulation 43, 137 (1971)

169) SAWAYAMA, T., O. MASAKAZU, S. MARUMOTO, T. MATSUURA, I. NIKI: Influence of amyl nitrite inhalation on the systolic time intervals in normal subjects an in patients with ischemic heart disease. Circulation 40, 327 (1969)

170) SARNOFF, S.J., J.H. MITCHELL: The control of the function of the heart. Handbook of Physiology, Section 2: Circulation (Vol. 2) 490 Washington (1962)

171) SCHAUB, F.H.: Grundriss der klinischen Elektrokardiographie. Documenta Geigy, Suppl. I, Wissenschaftliche Tabellen.

172) SCHELLHORN, W., M. KALTENBACH: EKG-Untersuchungen über die Resorptionsquote herzwirksamer Glykoside. Med.Klin. 64, 832 (1969)

173) SCHNELLE, K.: Die Wirkung von Lanatosid C auf das Herz des Gesunden in Ruhe. Ballistokardiographische Untersuchungen. Inauguraldissertation, München, (1967)

174) SCHNELLE, K., H. LYDTIN, N. ZÖLLNER: Ballistokardiographische Untersuchungen über die Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 72, 906 (1966)

175) SCHORSCHER, E., S. SOMMER, A.J.N. WILD: Die enterale Wirksamkeit von Peruvosid. Arzneimittel-Forsch. 18, 1590 (1968)

176) SCHORSCHER, E., S. SOMMER, A.J.N. WILD, A. BLOCK: Untersuchungen über die Wirkung von Peruvosid auf die Herzfunktion im Tierversuch. Arzneimittel-Forsch. 18, 1582 (1968)

177) SCHÜTZ, E.: Physiologie der Herztöne. Ergebn.Physiol. 35, 632 (1934)

178) SCHÜTZ, E.: Ambulante Herztherapie mit Encordin®. Münch.med.Wschr. 43, 2239 (1969)

179) SCHWARTZER, F.: Mechanisch-dynamische Probleme beim ultraniederfrequenten Schwingtisch. In: Proceedings of the 2nd European Symposium for Ballistocardiography. S. 137, Ed. by H. Klensch, Bonn 1961

180) SCHWARTZER,F. G.m.b.H.:Bedienungsanleitung für die Einrichtung zur Ballistokardiographie, Type Z 12/72 nach Prof. Klensch. (1963).

181) SCHWIEGK, H., H. JAHRMÄRKER: Therapie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. IX, 1 S, 402, Hrsg.: H. Schwiegk , Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

182) SCHWIEGK, R. RIECKER: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. In: Handbuch der Inneren Medizin IX/ 1, S.1, Hrsg. H. Schwiegk, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

183) SCHWIND, K.: Bericht über die klinische Prüfung von Peruvosid. Med. Welt (Stuttg.) 20, 134 (1969)

184) SELZER, A., K.E. COHN: Production, recognition and treatment of digitalis intoxication. Calif.Med. 113, 1 (1970)

185) SELZER, A., J.J. Kelly, Jr.: Action of digitalis on the nonfailing heart.A critical review. Progr.cardiovasc.Dis. 7, 273 (1964)

186) SELZER, A., R.O. MALMBERG: Hemodynamic effects of digoxin in latent cardiac failure. Circulation 25, 695 (1962)

187) SHAVER, J.A., F.W. KROETZ, J.J. LEONHARD: Evaluation of afterload as a determinant of left ventricular ejection time (LVET). Circulation 34/III, 215 (1966)

188) SIEGEL:, J.H., E.H. SONNENBLICK: Isometric time-tension relationship as an index of myocardial contractility. Circulat. Res. 12, 597 (1963)

189) SJÖSTRAND, T.: a) Experimental variations of the T wave of the ECG. Acta med. scand. 138, 191 (1950)

189 b) SJÖSTRAND, T.: The relationship between the heart frequency and the ST level of the ECG. Acta med. scand. 138, 201 (1950)

190) SONNENBLICK, E.H., G. GLICK, A.G. MORROW, E. BRAUNWALD: Force-velocity relations in the human heart. J.clin.Invest. 43, 1245 (1964)

191) SONNENBLICK, E.H., A.G. MORROW, J.F. WILLIAMS: Effects of heart rate on the dynamics of force development in the intact human ventricle. Circulation 33, 945 (1966)

192) SONNENBLICK, E.H., J.F. WILLIAMS, Jr., G. GLICK, D.T. MASON, E. BRAUNWALD: Studies on digitalis. XV: Effects of cardiac gylcosides on myocardial force-velocity relations in the nonfailing human heart. Circulation 34, 532 (1966)

193) SPANG, K., V. OBRECHT: Klinische Erfahrungen bei der Behandlung Herzkranker mit Digitoxin Merck. Z. Kreisl.-Forsch. 38. 513 (1949)

194) SPANG, K., F. WULLEN: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Herzglykosid (Peruvosid). Unveröffentlichte Mitteilung.

195) SPODICK, D.H., C.A. DORR, B.F. CALABRESE: Detection of cardiac abnormality by clinical measurement of left ventricular ejection time. A prospective study of 200 unselected patients. J. Amer.med.Ass. 209, 239 (1969)

196) STAFFORD, R.W., W.S. HARRIS, A.M. WEISSLER: Left ventricular systolic time intervals as indices of postural circulatory stress in man. Circulation 41, 485 (1970)

197) STARLING, E.H.: The Linacre lecture on the law of the heart. (Cambridge 1915). London 1918. Zit. n. 22

198) STARR, I.: Further experience with simultaneous records of ULF force and carotidepulse derivative. Bibl. cardiol. 19, 99 (1967)

199) STARR, I.: On the general problem of the estimation of therapeutic effects in man and the place of the BCG in the detection of such effects. Bibl. cardiol. 26, 1 (1970)

200) STARR, I., LUCHI, R.J.: Blind study on the action of digitoxin in elderly women. Amer. Heart J. 78, 740 (1969)

201) STARR, I., A. NOORDERGRAAF: Ballistocardiography in cardiovascular research. Physical aspects in health and disease. Amsterdam 1967

202) STEIN,E., A.N. DAMATO, B.D. KOSOWSKY, S.H. LAU, J.W. LISTER: The relation of heart rate to cardiovascular dynamics. Circulation 33, 925 (1966)

203) STORZ, H.: Klinische Prüfung der quantitativen Wirksamkeit von Peruvosid. Unveröffentlichte Mitteilung.

204) STORZ, H.: Die Wirkung herzwirksamer Glykoside auf die Diastole des Herzens. Dtsch.med.Wschr. 95, 224 (1970)

205) STRAUB, W.: Die Elementarwirkung der Digitaliskörper. S.-B. phys.-med.Ges.Würzb. 1907, 85 (1908)

206) STRAUER, B.E., K. KRAMER, H. REICHEL, A. BLEICHERT: Zur Frage der Existenz eines diastolischen Herztonus. Untersuchungen am isolierten, spontan schlagenden Froschherzen. Pflügers Arch.ges.Physiol. 283, 259 (1965)

207) STUDENT: Probable error of mean. Biometrica 6, 1 (1908)

208) STUMMER,E.: Zur Behandlung der latenten Herzinsuffizienz mit einem neuen Herzglykosid. Ther.d.Gegenw. 108, 1154 (1969)

209) TALLEY,R.C., J.F. MEYER, J.L. McNAY: Evaluation of the pre ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs. Amer. J. Cardiol. 27, 384 (1971)

210) TENEICK, R.T., B.T. HOFFMANN: Ouabain modification of autonomic nerve excitability and ganglionic transmission: enhancement of vagal effect on sinus rate. Circulation 36/II, 248 (1967)

211) TILIAKOS, M.: The effect of digitalis on the normal electrocardiogram. Brit. Heart J. 15, 95 (1953)

212) VEIL, W.H., L. HEILMEYER: Die extrakardiale Digitaliswirkung.Dtsch.Arch.klin.Med. 147, 1/2 (1925)

213) VERAGUT, U.P., H.P. KRAYENBÜHL: Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed chest dog. Cardiologica 47, 96 (1965)

Zit. n.: 30

214) VRIJ, J.E. de: Pharm.J. 12, 457 (1881). Zit. n. 116.

215) WALDHAUSEN, J.A., J.W. KILMAN, T.L. HERENDEEN, F.L. ABEL: Effects of acetylstrophanthidin on coronary vascular resistance and myocardial oxygen consumption. Circulat. Res. 16, 203 (1965)

216) WALLACE, A.G., J.H. MITCHELL, N.S. SKINNER, S.J. SARNOFF: Duration of the phases of left ventricular systole. Circulat. Res. 12, 611 (1963)

217) WATERLOH, E., H.F. RITTEL, E.LEIDE: Die Wirkung einer Glykosiderhaltungsdosis auf das gesunde Herzkreislaufsystem. Med. Welt 44, 88 (1969)

218) WATSON, N.W., R.F. RUSHMER: Ultrasonic blood flow transducers. Unveröffentlichte Mitteilung.

219) WEESE, H.: Digitalis. Stuttgart 1936

220) WEIDEMANN, R., H. KLEPZIG: Die Dauer strophanthinbedingter Veränderungen des Elektrokardiogramms. Med. Klin. 65, 729 (1970)

221 a) WEISSLER, A.M. W.G. GAMEL, H.E. GRODE, S. COHEN, C.D. SCHOENFELD: The effect of digitalis on ventricular ejection in normal human subjects. Circulation 29, 721 (1964)

221 b) WEISSLER, A.M., W.S. HARRIS, C.D. SCHOENFELD: Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation 37, 149 (1968)

221 c) WEISSLER, A.M., W.S. HARRIS, C.D. SCHOENFELD, J.V. WARREN: Effects of heart failure on systolic time intervals in man. Circulation 33 and 34/III, 236 (1966)

223) WEISSLER, A.M., W.C. HARRIS, G.D. WHITE: Left ventricular ejection time index in man. J. appl.Physiol. 18, 919 (1963)

224) WEISSLER, A.M. A.R. KAMEN, R.S. BORNSTEIN, C.D. SCHOENFELD, S. COHEN: The effect of deslanoside on the duration of the phases of ventricular systole in man. Amer. J. Cardiol. 15, 153 (1965)

225) WEISSLER, A.M., R.G. PEELER, W.H. ROCHEL: Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. Amer. Heart J. 62, 367 (1961)

226) WEISSLER, A.M., C.D. SCHOENFELD, W.S. HARRIS: Cardiac response to digitalis in heart failure. Circulation 36/II, 266 (1967)

227) WEISSLER, A.M., J.R. SNYDER, C.D. SCHOENFELD: Assay of digitalis glycosides in man. Amer. J. Cardiol. 17, 768 (1966)

228) WEIZÄCKER, V.: Über die Abhängigkeit der Strophanthinwirkung von der Intensität der Herztätigkeit. Arch.exp.Path.Pharmacol. 72, 282 (1913). Zit. n. 95

229) WENDE, W., H. HEINRICH, P. LIMBOURG, U. PEIPER, E. BAUEREISEN: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung adrenerger, cholinerger und durch künstlichen Antrieb verursachter Frequenzänderungen auf die Dynamik des Herzens in situ. Arch. Kreisl.-Forsch. 64, 82 (1971)

230) WEZLER, K.: Der diastolische Herztonus, I und II. Z. Kreisl.-Forsch. 51, 651 (1962)

231) WEZLER, K.: DiastolischerTonus und Kontraktilität des Herzens. Ärztl.Forsch. 18, 57 (1964)

232) WEZLER, K.: Das Tonusproblem als Grundlage der Glykosidwirkung. Regensburg.Jb.ärztl.Fortbild. 12/5, 287 (1965)

233 a) WIGGERS, C.J.: Determinants of cardiac performance. Circulation 4, 485 (1951)

233 b) WIGGERS, C.J. B. STIMSON: Studies on the cardiodynamic action of drugs. III. The mechanism of cardiac stimulation by digitalis and g-strophanthin . . J. Pharm. exp. Ther. 30, 251 (1927). Zit. n. 33.

234) WILSON, W.S. J.T. TOLBERT, W. di GUILIO: Plasma digitoxin levels and serial left ventricular ejection times aft r digitalizing doses of digitoxin. Amer. J. Cardiol. 21, 162 (1970)

235) WINTER, P.J., D.C. DEUCHAR, M.D. NOBLE, A. GUZ: The ballistocardiogram and left ventricular ejection in the dog. In: Proc. 1 st Worl Congress of Ballistocardiography and Cardiovascular Dynamics, S. 248, Hsg.: A.A. Knoop, Basel/ New York 1966

236) WITHERING, W.: An account of the fox glove and some of its medical uses: with practical remark on drop sy and other diseases. Birmingham 1785, deutsche Übersetzung der Fa. C.F. Boehringer & Söhne GmbH

237) ZIPF, K.E.: Mechanokardiographische und elektrokardio graphische Untersuchungen mit dem Glykosid Peruvosid. 6. Europäischer Kardiologenkongreß, Athen 1968

238) ZÖLLNER, N., G. LOHMÖLLER, K. SCHNELLE, H. LYDTIN: The effects of cardiac glycosides and of a ß-receptor blocking agent on the ULF displacement ballistocardiogram in healthy young men. Bibl. cardiol. 26, 42 (1970)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A Amplitude
oder: Acceleration, Beschleunigung
oder: Beginn Steilanstieg Carotispuls

AZ Anspannungszeit
BKG Ballistokardiogramm
CI Cardiac Index, Herzindex, HMV/m^2 Körperoberfläche

Änderung

$\Delta P/\Delta V$ Volumenelastizitätskoeffizient

D Displacement, Verlagerung

DAZ Druckanstiegsgeschwindigkeit

dp/dt Druckanstiegsgeschwindigkeit

dV/dt Volumenänderung, Volumenauswurfgeschwindigkeit

dp/dt_{max} bzw. dV/dt_{max} : Maximalwert von dp/dt bzw. dV/dt

$d\bar{x}$ mittlere Änderung

EDV Enddiastolisches Volumen

EDP Enddiastolischer Druck

EICT External Isovolumetric Contraction Time, =UZ

F Frequenz

H H-Welle im BKG, siehe Synopsis S. 50

^3H Tritium

HF Herzfrequenz
oder: High Frequency, hochfrequent

HI HI-Abschnitt im BKG, A =Amplitude, Z =Zeit

HMV Herzminutenvolumen

I I-Welle im BKG, siehe Synopsis S. 50

ICT Isovolumic Contraction Time, isovolumetrische Kontraktionszeit

IIT Integrated Isometric Tension, integrierter isometrischer Druck

IP Instananeous pressure, instantaner Druck

K Kontrolle
oder: Konstante
oder: Kraft

l Länge

LD100 100% Letaldosis

VFC Ventricular Function Curve
V_{ce} Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente
Vc Velocity - Geschwindigkeit

LV linksventrikulär

LVET,LVAZ Left ventricular Ejection Time, linksventrikuläre Auswurfzeit

M Masse

msec Millisekunden

MSER Mean Systolic Ejection Rate, mittleresystolische Auswurfgeschwindigkeit

mV Millivolt

n Anzahl

NIEA Negative Inotropic Effect of Activation

P_{syst} bzw. P_{diast}: Systolischer bzw. diast.Druck

PEP Pre Ejection Period, =AZ

p Irrtumswahrscheinlichkeit

PWT Pulswellenlaufzeit

PWV Pulswellengeschwindigkeit

PIEA Positive Inotropic Effect of Activation

Q1=QS1, Q2=QS2, QA, QH, QI, QInz, QT, siehe S. 95

RR-Intervall = Pulsperiodendauer

RR Blutdruck nach Riva-Rocci

r Radius
oder: Korrelationskoeffizient

SD Standard Deviation, mittlere Abweichung, Standardabweichung
SE Standard Error, mittlerer Fehler

SV Schlagvolumen

t Prüfwert nach Student

T Herzaktionsdauer, Pulsperiodendauer, RR-Intervall

t/2 Halbwertszeit

t-dp/dt Intervall vom Beginn des isovolumetrischen Druckanstiegs bis zum Erreichen von dp/dt_{max}

tan α Steilheit des HI-Abfalls im BKG

TTI Tension Time Index, Spannungs-Zeit-Index

ULF Ultra Low Frequency, ultraniederfrequent

ULF-D-BKG Ultraniederfrequentes Verlagerungs-BKG

x Mittelwert

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.Doz. Dr. H. Lydtin für seinen freundschaftlichen Rat bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Das von ihm gestellte Thema und seine Anregungen dazu gaben mir die Möglichkeit, mich an die Lösung von Einzelproblemen selbständig heranzutasten. Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Lydtin, insbesondere Herrn Dr. K. Schnelle und Herrn Dr. T. Kusus, danke ich für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die Methodik und für ihre kollegiale Zusammenarbeit.

LEBENSLAUF

Am 27.3.1942 wurde ich als ältestes von sieben Kindern des Landwirts Gerd Lohmöller und seiner Ehefrau Josefa, geb. Büssing, in Emstek/Oldenburg geboren. Vom Frühjahr 1948 an besuchte ich 7 1/2 Jahre die Volksschule in Emstek, anschließend 2 1/2 Jahre die Landwirtschaftliche Realschule in Lüdinghausen/Westf. Danach war ich 1/2 Jahr Landwirtschaftslehrling im Betrieb meines Vaters.

Am 31.1 1962 habe ich nach 3 1/2jährigem Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges am Clemens-August-Gymnasium in Cloppenburg die Reifeprüfung bestanden.

Vom Sommersemester 1962 bis zum Wintersemester 1963/64 habe ich an der Universität Münster die Fächer Philosophie und katholische Theologie belegt und am 6.4.1964 das "Examen philosophicum" bestanden. In den beiden darauffolgenden Semestern habe ich an der Universität München Naturwissenschaft und Theologie studiert.

Mit dem Medizinstudium habe ich im Sommersemester 1965 in München begonnen, das Vorphysikum am 27.10.1965, das Physikum am 23.2.1967 und das Staatsexamen am 10.6.1970 bestanden. Als Medizinalassistent war ich an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. W. Seitz), an der Chirurgischen Privatklinik Nymphenburg (Chefarzt: Dr. E. Rauscher) und an der Dermatologischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco) tätig. Seit dem 1.9.1971 bin ich wissenschaftlicher Angestellter an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Neben der medizinischen Ausbildung habe ich seit Okt. 1967 in der Arbeitsgruppe von Priv. Doz. Dr. H. Lydtin an der vorliegenden Studie und an Untersuchungen über ß-Rezeptorenblocker, insbesondere bei funktionellen kardiovaskulären Störungen, gearbeitet.

Seit dem 18.12.1970 bin ich mit Dr. med. Reinhilde Gerhards verheiratet.